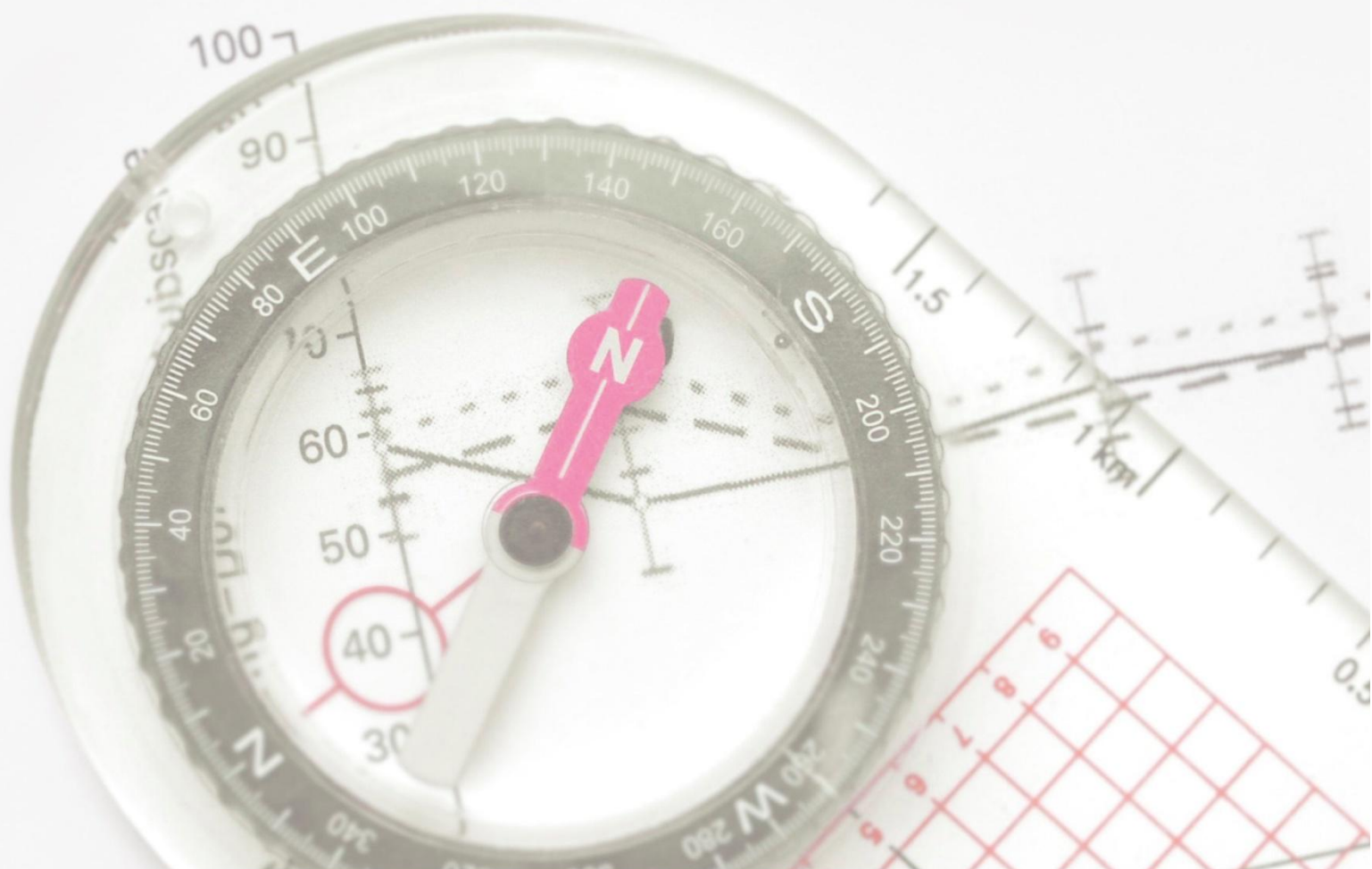


Immunologische Stuhltests

Gutachten zum Vergleich immunologischer Stuhltests mit Guajak-basierten Stuhltests in der Darmkrebsfrüherkennung

Version 1.2



MDS
Medizinischer Dienst
des Spitzenverbandes Bund
der Krankenkassen e.V.

Impressum

Herausgeber

Medizinischer Dienst
des Spitzenverbandes Bund
der Krankenkassen e.V. (MDS)
Theodor-Althoff-Straße 47
D-45133 Essen
Telefon: 0201 8327-0
Telefax: 0201 8327-100

E-Mail: office@mds-ev.de

Internet: <http://www.mds-ev.org>

Titelfoto: MDS Foto-Archiv

Stand: 28.05.2014

Autoren

Dr. med. Kerstin Lipperheide, MPH, Bereich Evidenzbasierte Medizin, MDS Essen

Stephan Rieks, M.Sc, Bereich Evidenzbasierte Medizin, MDS Essen

Dr. Sandra Janatzek, Bereich Evidenzbasierte Medizin, MDS Essen

Review extern

Dr. med. Christian P. Pox, Medizinische Klinik, Ruhr-Universität Bochum, Knappschaftskrankenhaus

Review intern

Dr. med. Monika Lelgemann, M.Sc, Bereich Evidenzbasierte Medizin, MDS Essen

Recherche und Literaturbeschaffung

Corina Preuß, Bereich Evidenzbasierte Medizin, MDS Essen

Recherche Medizinprodukte

Dipl. -Ing. Stefan Leusder, Bereich Medizinische Versorgung, MDS Essen

Müge Sevindim, Bereich Medizinische Versorgung, MDS Essen

1 Verzeichnisse

1.1 Inhaltsverzeichnis

1	Verzeichnisse	4
1.1	Inhaltsverzeichnis	4
1.2	Tabellenverzeichnis	6
1.3	Abkürzungen und Bezeichnungen	7
2	Fragestellung / Auftrag	8
3	Hintergrund	8
3.1	Diagnose	9
3.2	Behandlung	9
4	Beschreibung des zu begutachtenden Verfahrens	11
4.1	Herkömmliche Guajak-basierte Tests (gFOBT)	11
4.2	Immunologische Tests (iFOBT)	12
4.3	Qualitative, quantitative und automatisierte Tests	13
5	Vorgehen / Methodik	15
5.1	Einschlusskriterien	16
5.2	Erläuterung der Einschlusskriterien zum Studiendesign	17
5.3	Erläuterung der Anforderungen an das Studiendesign	18
5.4	Ableitung von Aussagen zum Zusatznutzen aus Ergebnissen zur Testgüte	20
5.5	Recherche und Auswahlprozess	28
6	Ergebnisse	29
6.1	Ergebnis der Recherche	29
6.1.1	Abgeschlossene Studien	29
6.1.2	Laufende und geplante Studien	29
6.2	Darstellung der eingeschlossenen Studien und Bewertung ihres Verzerrungspotentials	30
6.3	Ergebnisse der eingeschlossenen Studien	41
6.3.1	Ergebnisse zur Testgüte	41
6.3.1.1	Vergleich iFOBT vs gFOBT hinsichtlich der Testgüte	46
6.3.1.2	In den Studien beobachtete Sensitivitäten	51
6.3.1.3	In den Studien beobachtete Spezifitäten	51
6.3.1.4	Fazit zur Testgüte	52

6.3.2	Ableitung von Aussagen zum Zusatznutzen aus den Testgüte-Ergebnissen...	53
6.3.2.1	Aussagen zum Zusatznutzen	53
6.3.2.2	Auswahl optimaler iFOBTs (Szenarien).....	56
6.3.2.3	Plausibilisierung der getroffenen Annahme, dass gFOBT und iFOBT strukturell dieselben Patienten identifizieren	58
6.4	Ergebnisse laufender und geplanter Studien	59
7	Diskussion.....	60
8	Zusammenfassung und Fazit	67
9	Anhang.....	71
9.1	Recherche	71
9.2	Darstellung des Literatúrauswahlprozesses.....	83
9.3	Ausschlussgründe	85
9.4	Aussagen der Hersteller zu Anzahl der Stuhlproben, Lagerung, Kühlung und Abgabe/Verschicken der Stuhltests an die auswertende Stelle (bezogen auf die in den eingeschlossenen Studien untersuchten iFOBTs und gFOBTs).....	91
9.5	Literaturverzeichnis.....	95

1.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Einschlusskriterien.....	16
Tabelle 2:	Mögliche Ausprägungen der Testgüte	20
Tabelle 3:	Konsequenzen richtiger und falscher Befunde.....	21
Tabelle 4:	Überblick über die abgeleiteten Nutzen-Aussagen für die 9 Fälle	27
Tabelle 5:	Wesentliche Charakteristika der eingeschlossenen Studien	31
Tabelle 6:	Übersicht über die Bewertung des Verzerrungspotentials (in Anlehnung an QUADAS-2 (Whiting et al. [155])).....	39
Tabelle 7:	Studienergebnisse (bezogen auf die Zielerkrankung: kolorektales Adenom oder Karzinom)	42
Tabelle 8:	Überblick über den Testgüte-Vergleich (iFOBT vs gFOBT).....	48
Tabelle 9:	Patientenrelevanter Nutzen der iFOBTs	54
Tabelle 10:	Ergebnisse zu konkordanten und diskordanten Befunden aus Brenner [12] ..	58
Tabelle 11:	Liste möglicher Vor- und Nachteile der verschiedenen iFOBT (ohne Anspruch auf Vollständigkeit)	62

1.3 Abkürzungen und Bezeichnungen

Diagnostische Güte	= Testgüte = diagnostische Validität (Fähigkeit des diagnostischen Tests, die Personen mit und die Personen ohne Zielerkrankung korrekt zu klassifizieren)
FOBT	Test auf okkultes Blut im Stuhl (Begriff umfasst sowohl gFOBT als auch iFOBT)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
gFOBT	Guajak-basierter Stuhltest
iFOBT	Immunologischer Stuhltest
KRK	Kolorektales Karzinom
NPW	Negativer prädiktiver Wert (Anteil der Personen mit negativem Testergebnis, bei denen die gesuchte Krankheit tatsächlich nicht vorliegt; s. auch Abschnitt 5.2)
NSAID	nichtsteroidale Antirheumatika
PPW	Positiver prädiktiver Wert (Anteil der Personen mit positivem Testergebnis, bei denen die gesuchte Krankheit auch tatsächlich vorliegt; s. auch Abschnitt 5.2)
Sens	Sensitivität (Anteil der Test-positiven Personen unter allen Erkrankten, also die Wahrscheinlichkeit, Kranke auch als krank zu identifizieren; s. auch Abschnitt 5.2)
Spez	Spezifität (Anteil der Test-negativen Personen unter allen Gesunden, also die Wahrscheinlichkeit, Gesunde korrekt zu identifizieren; s. auch Abschnitt 5.2)
SSA	sessiles serratiertes Adenom
Testgüte-Studie	Studie zur Ermittlung der diagnostischen Validität, s. Abschnitt 5.2
TSA	traditionelles serratiertes Adenom
Zielerkrankung	der vom diagnostischen Test zu identifizierende Zustand (hier: Vorliegen mindestens eines kolorektalen Adenoms oder eines kolorektalen Karzinoms, s. auch Abschnitt 5.2)

2 Fragestellung / Auftrag

Mit Datum vom 29.08.2013 wurde der MDS vom GKV-Spitzenverband beauftragt, den Nutzen und die diagnostische Güte der immunologischen Stuhltests (iFOBT) im Vergleich zu den bisherigen Guajak-basierten Stuhltests (gFOBT) im Primärscreening auf Darmkrebs zu bewerten. Dazu wurde ein G3-Gutachten beauftragt.

Das Gutachten soll als Grundlage für die Entscheidung, ob im Rahmen der Darmkrebsfrüherkennung der bisherige Guajak-basierte Stuhltest (gFOBT) durch einen immunologischen Stuhltest (iFOBT) ersetzt werden kann, dienen.

3 Hintergrund

Das kolorektale Karzinom (KRK) ist mit über 73.000 Neuerkrankungen und ca. 27.000 Todesfällen pro Jahr in Deutschland einer der häufigsten malignen Tumoren [4].

In Deutschland wurde ein umfangreiches Darmkrebs-Früherkennungsprogramm entwickelt. Frauen und Männer im Alter von 50 bis 54 Jahren haben jedes Jahr Anspruch auf einen Stuhlbluttest (gFOBT, Guajak-Test) und bei auffälligem Befund auf eine Koloskopie. Versicherte ab dem Alter von 55 Jahren können wählen, ob sie alle 2 Jahre einen gFOBT oder alle 10 Jahre eine Koloskopie machen möchten. Dabei kann die Koloskopie insgesamt 2 Mal in Anspruch genommen werden, zwischen den beiden Untersuchungen müssen mindestens 10 Jahre liegen. Jede ab dem Alter von 65 Jahren durchgeführte Koloskopie zählt als zweite Koloskopie [37].

Allerdings wird an der gegenwärtigen Darmkrebsfrüherkennung von der zuständigen Experten-Arbeitsgruppe innerhalb des Nationalen Krebsplans¹ u.a. eine unzureichende Teilnahmerate (z.B. lagen für den Zeitraum 2003 bis 2011 die kumulierten Teilnahmeraten an einer Früherkennungs-Koloskopie für die Altersgruppe der 55- bis 74-jährigen nach Angaben des Zentralinstituts für die Kassenärztliche Versorgung bei 19,3% (Männer) und 21,3% (Frauen)) sowie eine unzureichende Treffsicherheit des gFOBT-Stuhlbluttests bemängelt [17].

Bezugnehmend auf die unzureichende Testgüte des gFOBT-Stuhlbluttests soll im vorliegenden Gutachten der Nutzen und die diagnostische Güte der immunologischen Stuhltests (iFOBT) im Vergleich zu den bisherigen Guajak-basierten Stuhltests (gFOBT) im Primärscreening auf Darmkrebs bewertet werden. Das Gutachten soll als Grundlage für die Entscheidung dienen, ob im Rahmen der Darmkrebsfrüherkennung der bisherige gFOBT durch einen iFOBT ersetzt werden sollte.

Dabei gilt die Annahme, dass die im derzeitigen Früherkennungsprogramm festgelegten Altersgrenzen und Screeningintervalle beibehalten werden.

¹ Innerhalb des Nationalen Krebsplans sind Experten-Arbeitsgruppen für die verschiedenen Handlungsfelder eingerichtet worden. Die hier erwähnte Experten-Arbeitsgruppe bearbeitet das Handlungsfeld 1 „Weiterentwicklung der Krebsfrüherkennung“, welches u.a. das Ziel 2b „Weiterentwicklung der Darmkrebsfrüherkennung“ beinhaltet.

3.1 Diagnose

Das Screening auf kolorektales Karzinom hat 2 Ziele:

- 1) die Entdeckung und Entfernung von Darmkrebsvorstufen (Adenome), um das Entstehen kolorektaler Karzinome zu verhindern,
- 2) das frühzeitige Entdecken kolorektaler Karzinome, um sie frühzeitig therapieren zu können.

Im Screening auf kolorektales Karzinom sollen also – möglichst zuverlässig – sowohl kolorektale **Adenome** als auch kolorektale **Karzinome** entdeckt werden.

Bei den kolorektalen Adenomen werden klassische und serratierte Adenome unterschieden:

- Die klassischen Adenome wachsen tubulär, tubulovillös oder villös [141];[45]. Sie können sich gemäß der Adenom-Karzinom-Sequenz, die seit den 1980er Jahren als der Haupt-Pathway einer sporadischen Karzinogenese im Kolorektum beschrieben wurde, zu einem kolorektalen Karzinom entwickeln [141].
- In den letzten Jahren mehren sich die Hinweise, dass neben der Adenom-Karzinom-Sequenz auch der weitere Weg über den sogenannten „serrated pathway“ zu einem kolorektalen Karzinom führen kann [4]. Bei den serratierten Adenomen sind die Gruppen der sessilen serratierten Adenome (SSA), gemischten Polypen² und traditionellen serratierten Adenome (TSA) beschrieben [141]. Etwa 8% der bisher als hyperplastisch klassifizierten Polypen sind nach neuen Erkenntnissen SSA, die ein Progressionspotential zum Karzinom besitzen, vor allem bei einer Größe von mehr als 1 cm und rechtsseitiger Lokalisation [4]. Alle Varianten der serratierten Adenome weisen einen gemeinsamen molekularen Kanzerogeneseweg auf [4].

Hyperplastische Polypen werden traditionell als nicht-neoplastisch angesehen [45]. Dennoch können sich, wie oben beschrieben, nach neuen Erkenntnissen etwa 8% zum Karzinom entwickeln.

In Studien erwähnte Polypen als Vorstufen eines Karzinoms werden im Weiteren als Adenom bezeichnet.

3.2 Behandlung

Die Therapie kolorektaler Karzinome erfolgt primär chirurgisch. Es findet sich an dieser Stelle keine detaillierte Beschreibung der verschiedenen stadiengerechten Therapiemaßnahmen des kolorektalen Karzinoms, da sie nicht unmittelbar Gegenstand der Nutzen- bzw. Schadensbewertung des vorliegenden Gutachtens sind.

² Der Begriff "Polyp" ist bei diesen Läsionen irreführend, da er nicht die präneoplastische Natur der Läsion widerspiegelt. Dennoch wird der Ausdruck von der internationalen Literatur verwendet [141].

Im Zusammenhang mit der Durchführung von Stuhlbluttests als Screeningmaßnahme ist die durch positive Testergebnisse ausgelöste Nachfolgediagnostik von Bedeutung. Laut S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom macht ein positives Testergebnis die endoskopische Untersuchung des gesamten Dickdarmes erforderlich. Bei Vorliegen von Polypen/Adenomen sollte die diagnostische Koloskopie immer mit der gleichzeitigen Durchführung einer Polyp-/Adenomektomie mit dem Ziel eines polypen-/adenomfreien Darms (clean-colon³) verknüpft sein. Zur Verifizierung der Dignität und des therapeutischen Erfolgs ist die histologische Untersuchung jedes entfernten Polypen/Adenoms obligat. Der Umstand, dass die Dignität erst nach erfolgter Polyp-/Adenomektomie durch die histologische Untersuchung verifiziert werden kann, beinhaltet eine potentielle Übertherapie, da sich entfernte Läsionen im Nachhinein als benigne und damit nicht therapiebedürftig erweisen können [4].

Laut S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom besitzt die komplette qualitätsgesicherte Koloskopie die höchste Sensitivität und Spezifität für das Auffinden von Karzinomen und Adenomen und wird deshalb als Goldstandard in der Darmkrebsfrüherkennung angesehen [4].

Die S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom [4] beschreibt für die Koloskopie Komplikationen und auch Limitationen:

- In einer Studie in deutschen gastroenterologischen Praxen war die Komplikationsrate von etwa 80.000 Koloskopien bei unselektierten Patienten sehr gering⁴ [135]. Diese Ergebnisse konnten für eine deutsche Screeningpopulation mit knapp 3 Millionen Screening-Koloskopien, die von 2003 bis 2008 durchgeführt wurden, kürzlich bestätigt werden⁵ [108]. Es ist jedoch von einer Untererfassung der Komplikationen auszugehen, da Spätkomplikationen nur inkomplett erfasst werden.

Von entscheidender Bedeutung sei, dass die Koloskopie mit höchstmöglicher Qualität durchgeführt wird. Für die Durchführung der Koloskopie existieren in Deutschland klare Richtlinien (s. §40 der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie des GBA [37] mit Verweis auf die Qualitätssicherungsvereinbarung zur Koloskopie gemäß § 135 Abs. 2 SGB V).

Darüber hinaus habe die Koloskopie auch Limitationen: So würden 4-6% der Karzinome übersehen. Auch träten bei der Polypennachsorge in einem Zeitraum von 3 Jahren bis zu 1% Intervallkarzinome auf. Diese seien zum Teil auf übersehene Läsionen zurückzuführen.

³ Kleine (≤ 5 mm) häufig multipel auftretende typische hyperplastische Polypen im Rektum können laut Leitlinie allerdings belassen werden.

⁴ Rate der Komplikationen bei Koloskopie insgesamt 0,02%

⁵ Komplikationsrate insgesamt 2,8/1000 Koloskopien; Rate schwerwiegender Komplikationen bei Koloskopie 0,17/1000

4 Beschreibung des zu begutachtenden Verfahrens

Grundlage für die Stuhltestung auf okkultes Blut ist die Tatsache, dass kolorektale Karzinome und deren Vorstufen häufiger bluten als die normale Darmmukosa [4].

Da das zu begutachtende Verfahren – der immunologische Stuhltest auf okkultes Blut (iFOBT) – mit dem herkömmlichen Guajak-basierten Stuhltest (gFOBT) verglichen werden soll, erfolgt an dieser Stelle auch eine Beschreibung des gFOBT. Die unterschiedlichen Analysearten, d.h. qualitative und quantitative einschließlich automatisierter Verfahren, für die Tests werden dargestellt.

4.1 Herkömmliche Guajak-basierte Tests (gFOBT)

Herkömmliche FOBT verwenden mit Guajakharz imprägniertes Filterpapier, das sich in Anwesenheit von im Stuhl enthaltenem Hämoglobin nach Zugabe von Wasserstoffperoxid blau färbt [4]. Die Tests sind nicht spezifisch für humanes Hämoglobin und können nicht zwischen menschlichem Blut und Blutresten aus der Nahrung differenzieren [129]. Es wird diskutiert, ob vor Durchführung eines Tests eine Einschränkung der Ernährung und Medikamenteneinnahme einzuhalten ist. So können Nahrungsmittel wie rotes Fleisch oder Früchte und Gemüse mit hoher Peroxidaseaktivität (z.B. Melone, Blumenkohl, Meerrettich) zu falsch-positiven Ergebnissen führen. Auch von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAID) und gerinnungshemmenden Medikamenten kann wegen einer Prädisposition zu gastrointestinalen Blutungen angenommen werden, dass sie falsch-positive Ergebnisse auslösen. Ascorbinsäure (Vitamin C) dagegen kann positive Guajakreaktionen verhindern und zu falsch-negativen Resultaten führen [77].

Einschätzungen zum Stellenwert einer Instruktion des Patienten vor der Testdurchführung in Bezug auf Ernährung und interferierende Medikamente werden in der Diskussion gegeben.

Laut S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom führt die wiederholte Testung zu einer zuverlässigeren Erkennung von KRK, da viele Karzinome intermittierend bluten – eine Feststellung, die gleichermaßen auf gFOBTs und iFOBTs zutreffen sollte, wenn man davon ausgeht, dass die Grundlage für beide Tests der Nachweis von Blut im Stuhl ist. Das in den gFOBT-Studien eingesetzte Verfahren beinhaltet, aus drei aufeinander folgenden Stuhlgängen je zwei Proben pro Stuhl auf zwei Testfelder aufzutragen und auf okkultes Blut zu testen [4].

In großen randomisierten kontrollierten Studien wurde untersucht, ob ein Screening mit einem gFOBT die Darmkrebs-spezifische Mortalität reduzieren kann. Insgesamt wurden 4 RCTs durchgeführt (Funen-Studie, Göteborg-Studie, Minnesota-Studie, Nottingham-Studie), in denen zwischen 46.551 und 150.251 Personen zufällig entweder einem Screening mit einem gFOBT oder einem Vorgehen ohne (systematisches) Screening zugeordnet wurden [54].

Die unterste Altersgrenze für den Einschluss in die Studie, die in einer der Studien gewählt wurde, betrug 45 Jahre, die oberste Altersgrenze 80 Jahre [54]. Die Personen im Screening-Arm wurden dazu aufgefordert, unter Einhaltung bestimmter Diätvorschriften (in 3 der 4 Studien, keine Vorschriften in Nottingham) jeweils 2 Proben aus 3 Stuhlgängen an eine zentrale Stelle zu schicken, wo diese mithilfe eines gFOBT auf Blut im Stuhl untersucht wurden. Bei

auffälligen Befunden sollte eine Abklärungskoloskopie und ggf. eine weiterführende Therapie durchgeführt werden.

In den Studien wurde ein solches Screening alle 2 Jahre wiederholt (in der 3-armigen Minnesota-Studie wurde ein Teil der Patienten jährlich und ein Teil 2-jährlich gescreent). Insgesamt wurden in den Studien beim 2-jährlichen Screening zwischen 2 (Göteborg-Studie) und 9 Screeningrunden (Funen-Studie) durchgeführt, beim jährlichen Screening 11 Screeningrunden (Minnesota-Studie) [54].

In einer Meta-Analyse [54] wurden die Ergebnisse der 4 Studien zusammengefasst. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit lag dabei zwischen 11,7 Jahren (Nottingham-Studie) und 18 Jahren (Minnesota-Studie). Es zeigte sich, dass die Darmkrebs-spezifische Mortalität durch das gFOBT-Screening signifikant um 16% gesenkt werden konnte (relatives Risiko: 0,84; 95%-KI: 0,78-0,90; $P < 0,00001$, $P_{\text{Het}} = 0,65$). Auf die Gesamtmortalität konnte hingegen kein Effekt des Screenings festgestellt werden (relatives Risiko: 1,00; 95%-KI: 0,99-1,01; $P=0,59$; $P_{\text{Het}} = 0,58$).

4.2 Immunologische Tests (iFOBT)

Immunologische Tests weisen mit Hilfe spezifischer Antikörper spezifisch menschliches Hämoglobin nach [60]. Insofern ist während der Testdurchführung keine Änderung der Ernährung erforderlich. Auch besteht anders als bei den gFOBT bei einigen der Tests die Möglichkeit einer automatisierten Auswertung und Änderung des Hämoglobin-Grenzwerts, bei dem ein Test als positiv bewertet wird [4].

Es sind viele unterschiedliche Tests auf dem Markt erhältlich, die zum Teil in grundlegenden Aspekten variieren. Dies betrifft u.a. die Technik der Stuhlprobenentnahme, die empfohlene Anzahl der Stuhlproben, die Stabilität des Hämoglobins nach Probenentnahme, die Technologie des Test-Systems, die Antikörpercharakteristika und das analytische System [33].

Unterschiedliche Test- und Analyse-Systeme führen nicht nur zu einer unterschiedlichen Handhabbarkeit der Tests, sondern können in Abhängigkeit von den jeweils verwendeten Antikörpern und unterschiedlich eingestellten Detektionsgrenzen die Testgüte beeinflussen [60].

Laut EU-Leitlinie zur Qualitätssicherung beim Screening und der Diagnose des kolorektalen Karzinoms erhöhen iFOBTs durch Anwendung sensitiver Nachweissysteme die Sensitivität auch für niedrige Blut-Konzentrationen. Qualitative iFOBTs haben typischerweise Nachweisgrenzen von weniger als 0,2 mg/g Stuhl; im Gegensatz dazu besitzen gFOBT typischerweise eine analytische Sensitivität zwischen 0,3 und 1 mg Hämoglobin/g Stuhl [129].

Für ein Screening-Programm anzustrebende Sensitivitäts- und Spezifitätswerte müssen unter Einbeziehung der zu tolerierenden Raten an falsch-negativen und falsch-positiven Ergebnissen sowie unter Kosten- und Logistikaspekten abgewogen werden.

Die S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom [4] gibt als Empfehlung, dass iFOBT alternativ zum gFOBT eingesetzt werden können (Empfehlungsgrad 0), fordert aber eine nachgewiesene hohe Spezifität von >90% und eine ausreichend hohe Sensitivität für die iFOBTs.

Ein wichtiger Faktor für die Effektivität von populationsbezogenen Screeningprogrammen ist die Teilnahmerate der zu screenenden Bevölkerung. Für iFOBTs wurde in mehreren randomisierten Studien (Studien mit individueller Randomisation: Cole et al 2003 [26], Hoffman et al. 2010 [56], Hol et al. 2010 [57], van Rossum et al. 2008 [151]; Cluster-randomisierte Studien: Federici et al. 2005 [32], Hughes et al. 2005 [59]) sowie in zwei systematischen Reviews von RCTs (Vart et al. 2012 [153], Rabeneck et al. 2012 [110]) gezeigt, dass bei ihrer Anwendung eine bessere Teilnahmerate am Screening (Anteil Personen, die den Stuhltest durchgeführt und ans Studienzentrum zur Auswertung zurückgesandt bzw. zurückgegeben haben, an allen zum Screening eingeladenen Personen) im Vergleich zu einem gFOBT erreicht werden kann.

In einigen Studien wird als Grund für die höhere Teilnahmerate die geringere Anzahl der Stuhlgänge, aus denen für einen iFOBT im Vergleich zu einem gFOBT Proben genommen werden müssen, in anderen Studien der Verzicht auf Ernährungs- und Medikamentenrestriktionen beim iFOBT im Vergleich zu einem gFOBT thematisiert [153]. Zusammenfassend wird im systematischen Review von Vart et al. (2012) [153] jedoch festgestellt, dass die Ergebnisse der 7 dort berücksichtigten RCTs keine Schlussfolgerung über die Gründe der höheren Teilnahmerate erlauben.

Immunologische FOBTs werden für ein Populations-Screening in manchen Ländern schon seit Jahren genutzt, z.B. in Japan seit 1992 [129].

4.3 Qualitative, quantitative und automatisierte Tests

Bei den FOBT sind qualitative und quantitative Tests zu unterscheiden, wobei sich die quantitativen Tests noch einmal in automatisierte und nicht-automatisierte Tests aufteilen. GFOBTs bieten ausschließlich die Möglichkeit einer qualitativen Auswertung, während die iFOBTs sich in qualitative und quantitative Tests unterteilen.

Qualitative Tests

Qualitative Tests haben einen voreingestellten Grenzwert (Cut-off) für die Hämoglobinkonzentration, ab der ein Ergebnis als positiv angesehen wird.

Die Auswertung erfolgt visuell. Dabei wird bei den gFOBTs die Blaufärbung erfasst, die entsteht, wenn das mit Guajakharz imprägnierte Filterpapier sich in Anwesenheit von im Stuhl enthaltenem Hämoglobin nach Zugabe von Wasserstoffperoxid blau färbt. Qualitative iFOBTs nutzen typischerweise eine immunchromatographische Technik, die eine farbige Linie - zur visuellen Erfassung - an der Stelle erzeugt, an der die Antikörper das Hämoglobin immobilisieren [129]. Ein Vorteil der qualitativen Tests gegenüber den quantitativen Tests ist, dass ihre Auswertung keine speziellen Analysegeräte benötigt. So ist die Auswertung nicht an spezielle Labore gebunden, sondern kann vor Ort auch in einer Arztpraxis durchgeführt werden („point-of-care“ Tests).

Grundsätzlich ist es möglich, die qualitativen Tests in speziellen Laboren, in der Arztpraxis, oder vom Patienten selbst zu Hause analysieren zu lassen.

Zu beachten ist jedoch, dass aufgrund der visuellen Auswertung gemäß der EU-Leitlinie [129] besondere Anforderungen an den Auswerter und die Auswertungsbedingungen zu stellen sind. Um die Variabilität und Fehler, die mit dem visuellen Erfassen einhergehen, möglichst gering zu halten, wurde u.a. vorgeschlagen, das künstliche Licht und die Wände im Auswertungsraum in einer neutralen Farbe zu halten, die Sehschärfe und Farbwahrnehmung des Auswerters regelmäßig professionell zu überprüfen, das Personal entsprechend zu trainieren und eine tägliche verblindete interne Qualitätskontrolle durchzuführen [129]. Die Berücksichtigung dieser Anforderungen sind bei den gFOBTs für eine Reproduzierbarkeit beim Erfassen der blauen Farbe in Anwesenheit von dunklen fäkalen Pigmenten besonders wichtig, sicher aber auch für die visuelle Erfassung der farbigen Linie bei iFOBTs, insbesondere bei schwachen oder nicht eindeutigen Ergebnissen.

Im Hinblick auf eine Entscheidung, in welchem Setting im Rahmen des Screenings die Auswertung qualitativer Tests stattfinden soll (zu Hause, in der Arztpraxis, im speziellen Labor), ist zu berücksichtigen, ob Anforderungen wie die oben beschriebenen im jeweiligen Setting erfüllt werden können. Insbesondere bei einer Auswertung durch den Patienten zu Hause ist davon eher nicht auszugehen.

Quantitative Tests

Quantitative Tests (iFOBTs) liefern numerische Ergebnisse. Die heterogene Beschaffenheit des Stuhls macht es unmöglich, reproduzierbare Proben zu gewinnen und eine reliable quantitative Messung von Blut im Stuhl durchzuführen. So sind die Ergebnisse der quantitativen Tests nicht als quantitative - sondern eher nur als semi-quantitative - Maße der Hämoglobin-Konzentration im Stuhl anzusehen. Die numerischen Ergebnisse können genutzt werden, um Cut-off-Grenzen auszuwählen [129].

Bei quantitativen Tests ist eine maschinelle Automatisierung der Auswertung grundsätzlich möglich, was den Vorteil eines hohen Durchlaufs an Tests bei hoher Standardisierbarkeit bietet.

Zu den automatisierten iFOBTs zählen z.B. die Tests [129]

- OC-Sensor/OC-Sensor Diana & OC-Sensor Micro
- Hem-SP/MagStream HAT
- FOB Gold/SENTiFOB analyser

Quantitative Tests erfordern im Unterschied zu qualitativen Tests in der Regel eine Auswertung im (Zentral-)Labor. Ob es auch möglich und realistisch ist (und ggf. bereits praktiziert wird), entsprechende Analysegeräte, insbesondere für automatisierte quantitative Tests, in Arztpraxen aufzustellen und dort die Testauswertung durchzuführen, ist bei Bedarf zu klären.

5 Vorgehen / Methodik

Es wurde eine systematische Bewertung der Evidenzlage vorgenommen. Dafür wurden folgende Arbeitsschritte durchgeführt:

- Auftragsclearing (Konkretisierung der Fragestellung, Festlegung der Einschlusskriterien)
- Erstellung eines Konzeptionspapiers im Sinne eines Berichtsplans
- Durchführung einer systematischen Recherche
- Entscheidung über Ein- und Ausschluss der Publikationen anhand der Einschlusskriterien (Abstract- und Volltext-Screening)
- Zusammenfassende Bewertung der Studienergebnisse

5.1 Einschlusskriterien

Für die Studiena Auswahl wurden die in der nachfolgenden Tabelle dargestellten Einschlusskriterien verwendet.

Tabelle 1: Einschlusskriterien

Population	Bevölkerungsbezogene Screening-Population (asymptomatische Patienten), Alter \geq 50 Jahre (geringe Abweichungen hiervon werden akzeptiert)
Intervention	Screening auf kolorektale Karzinome und Adenome mittels eines immunologischen Tests auf okkultes Blut im Stuhl (iFOBT) dabei keine Einschränkung bzgl. qualitativ / quantitativ, keine Einschränkung bzgl. Laborpflichtigkeit, dabei keine Einschränkung bzgl. des verwendeten Cut-offs
Kontrollintervention	Screening auf kolorektale Karzinome und Adenome mittels eines Guajak-basierten Tests auf okkultes Blut im Stuhl (gFOBT)
Zielkriterien	Mortalität, krankheitsspezifische Mortalität, Inzidenz des kolorektalen Karzinoms, Lebensqualität, Schäden durch die Abklärungs-Koloskopie (Perforationen, Blutungen, Nebenwirkungen der Sedierung / Narkose) oder Diagnostische Güte (Sensitivität, Spezifität, positiver prädiktiver Wert, negativer prädiktiver Wert)
Studiendesign	<u>Studien zum patientenrelevanten Nutzen („Nutzen-Studien“)</u> , die einen iFOBT (oder mehrere iFOBT) mit einem gFOBT (oder mehreren gFOBT) vergleichen, und zwar <ul style="list-style-type: none"> • RCT: iFOBT-basiertes Screening vs gFOBT-basiertes Screening oder • andere randomisierte Designs, die sich für diesen Vergleich eignen (ggf. vergleichendes Interaktionsdesign) <u>Studien zur diagnostischen Güte („Testgüte-Studien“)</u> , und zwar <ul style="list-style-type: none"> • Phase-III-Diagnostestudien (siehe Abschnitt 5.2), die einen iFOBT und einen gFOBT miteinander vergleichen (oder die mehrere iFOBTs mit einem oder mehreren gFOBTs vergleichen) Studien zur diagnostischen Güte müssen zudem folgende Kriterien erfüllen <ul style="list-style-type: none"> • Referenzverfahren: Koloskopie • Verifikation aller iFOBT- und aller gFOBT-Befunde mittels des Referenzverfahrens (geringe Ausfälle werden akzeptiert)
Publikation	<ul style="list-style-type: none"> • Sprache: englisch oder deutsch • Volltextpublikation

5.2 Erläuterung der Einschlusskriterien zum Studiendesign

Unter einer **Phase-III-Diagnosestudie** wird hier – der Definition von Köbberling et al. [74];[75] folgend – eine Studie verstanden, in der bei jedem Studienteilnehmer sowohl der iFOBT als auch der gFOBT⁶ als auch das Referenzverfahren durchgeführt wird. Alternativ kann bei einem Teil der Studienteilnehmer der iFOBT und das Referenzverfahren durchgeführt werden und bei den restlichen Studienteilnehmern der gFOBT und das Referenzverfahren durchgeführt werden; die Zuteilung der Studienteilnehmer zu diesen beiden Gruppen erfolgt dann randomisiert.

Die in eine Phase-III-Diagnosestudie eingeschlossenen Personen stellen eine repräsentative Stichprobe dar – hier repräsentativ für die Screening-Population (in Deutschland). Dies ist ein wesentliches Merkmal von Phase-III-Diagnosestudien.

Das **Referenzverfahren** (auch als „Referenztest“ und manchmal auch als „Goldstandard“ bezeichnet) dient innerhalb der Studie dazu, den wahren Zustand der Studienteilnehmer („Zielerkrankung“ liegt vor: ja / nein) zu ermitteln. Das Referenzverfahren dient also als Surrogat für die „Wahrheit“.

Aus einer Phase-III-Diagnosestudie können die beiden Parameter Sensitivität und Spezifität berechnet werden; sie sind Maße für die Testgüte (diagnostische Validität)⁷. Die **Sensitivität** gibt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit eine Person *mit* der „Zielerkrankung“ bei Durchführung des FOBT einen *positiven* Befund erhält. Die **Spezifität** gibt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit eine Person *ohne* die „Zielerkrankung“ bei Durchführung des FOBT einen *negativen* Befund erhält. Beide Werte hängen also maßgeblich davon ab, wie die „Zielerkrankung“ definiert ist.

Wie in Abschnitt 3.1 erläutert, sollen beim Darmkrebs-Screening *sowohl* kolorektale Adenome *als auch* kolorektale Karzinome (möglichst zuverlässig) entdeckt werden.

Deshalb wird im vorliegenden Gutachten als „**Zielerkrankung**“ (besser: als der **zu identifizierende Zustand**) das Vorliegen mindestens eines kolorektalen Adenoms oder mindestens eines kolorektalen Karzinoms festgelegt.

⁶ Es kann sich dabei auch um mehrere iFOBTs und/oder mehrere gFOBTs handeln.

⁷ Wie in Kapitel 2 beschrieben, ist es Ziel des Gutachtens, den Nutzen und die diagnostische Güte von iFOBT und gFOBT zu vergleichen. Da sich die diagnostische Güte insbesondere in den prävalenzunabhängigen Parametern (Sensitivität und Spezifität oder daraus abgeleiteten Größen) ausdrückt [16], war bei der Auswahl der Diagnosestudien entscheidend, dass die Sensitivität und Spezifität aus den Studien ermittelt werden können. Dies ist nur möglich, wenn eine Verifikation mit dem Referenzverfahren (Koloskopie) sowohl bei Vorliegen eines positiven als auch eines negativen Stuhltests stattfand. Auch die Berechnung des positiven prädiktiven Wertes ist nur in Studien möglich, in denen nicht nur bei allen Personen mit positivem Stuhltest, sondern auch bei allen Personen mit negativem Stuhltest eine Verifikation mit dem Referenzverfahren stattfand. Die alleinige Berechnung des positiven prädiktiven Wertes – ohne Kenntnis des negativen prädiktiven Wertes – erlaubt keine Beurteilung der diagnostischen Güte.

Unter einer anderen Fragestellung wären möglicherweise auch Studien in Frage gekommen, bei denen das Referenzverfahren nur im Falle eines positiven Stuhltests durchgeführt wurde. Dies betrifft insbesondere RCTs, die ein iFOBT-basiertes Screening mit einem gFOBT-basierten Screening vergleichen, dabei aber weder patientenrelevante Endpunkte (Nutzen- und Schadenendpunkte, wie in Tabelle 1 unter „Zielkriterien“ aufgeführt) betrachten, noch eine Verifikation aller iFOBT- und gFOBT-Befunde durchführen, sondern das Referenzverfahren nur bei Personen mit positivem iFOBT bzw. gFOBT anwenden. Solche RCTs bieten zwar nicht die Möglichkeit, die diagnostische Güte oder den Nutzen zu ermitteln, sie haben aber ggf. den Vorteil, dass sie die Screening-Praxis (z.B. Einladungsmodell; Abklärungsuntersuchung im Sinne einer Koloskopie nur bei positiven Testergebnissen) widerspiegeln. In diesen Studien können iFOBT und gFOBT ggf. unter realen Bedingungen z.B. hinsichtlich der Teilnehmerate, hinsichtlich des Anteils entdeckter Neoplasien unter allen Teilnehmern/Eingeladenen, hinsichtlich der Positivitätsrate (Anteil Patienten mit positivem Stuhltest an allen Teilnehmern/Eingeladenen) und/oder hinsichtlich des positiven prädiktiven Wertes verglichen werden.

Diskutiert werden kann, ob darüber hinaus auch die Gruppe der hyperplastischen Polypen in die Definition der Zielerkrankung aufgenommen werden sollte, da sich (siehe Abschnitt 3.1) auch ein Teil der hyperplastischen Polypen zum Karzinom entwickeln kann. Da ihr Progressionspotential zum Karzinom jedoch gering ist (siehe Abschnitt 3.1), wurde – insbesondere auch aus Gründen der Datenverfügbarkeit – im vorliegenden Gutachten die Gruppe der hyperplastischen Polypen *nicht* in die Definition der Zielerkrankung aufgenommen.

Als **Referenzverfahren** für die Entdeckung von kolorektalen Adenomen und kolorektalen Karzinomen ist die Koloskopie etabliert und anerkannt.

In den obigen Einschlusskriterien sind unter „Zielgrößen“ neben den beiden Parametern Sensitivität und Spezifität auch die beiden Parameter positiver prädiktiver Wert und negativer prädiktiver Wert genannt. Diese beiden Parameter sind ebenfalls Maße für die Testgüte. Der **positive prädiktive Wert** gibt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit eine Person mit einem *positiven* FOBT-Befund tatsächlich an der Zielerkrankung, also an einem kolorektalen Adenom oder Karzinom, leidet. Der **negative prädiktive Wert** gibt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit eine Person mit einem *negativen* FOBT-Befund tatsächlich nicht an der Zielerkrankung leidet, also weder ein kolorektales Adenom noch ein kolorektales Karzinom aufweist. Die beiden prädiktiven Werte können aus Phase-III-Diagnosestudien berechnet werden.

5.3 Erläuterung der Anforderungen an das Studiendesign

Der patientenrelevante Nutzen zweier Verfahren lässt sich in der Regel nur mit einer randomisierten kontrollierten Studie, in der der Effekt der Verfahren auf patientenrelevante Endpunkte untersucht wird, zuverlässig vergleichen. Dies gilt sowohl für therapeutische als auch für diagnostische Verfahren.

Bei der Evaluation diagnostischer Verfahren kann sich allerdings die Situation ergeben, dass nur Studien verfügbar sind, die Aussagen über die diagnostische Güte dieser Methoden zulassen. Unter bestimmten Umständen können auch die Ergebnisse aus diesen Studien ausreichen, um zwei diagnostische Maßnahmen miteinander zu vergleichen.

So schreiben Lord et al. [87], dass eine verbesserte Sensitivität bei gleichbleibender Spezifität zum Nachweis der Überlegenheit des neuen Testverfahrens ausreichend sei, wenn sicher ist, dass die zusätzlich identifizierten Patienten sich nicht strukturell von den auch mit dem alten Testverfahren identifizierten Patienten unterscheiden und in einem gleichen Maße von der nachfolgenden Therapie profitieren. Umgekehrt reiche eine verbesserte Spezifität bei gleichbleibender Sensitivität zum Nachweis einer Überlegenheit des neuen Tests aus, wenn davon ausgegangen werden kann, dass prinzipiell beide Testverfahren strukturell die gleichen Patienten identifizieren.

Zum Vergleich des gFOBT mit dem iFOBT scheinen die von Lord definierten Voraussetzungen gegeben zu sein. Beide Tests messen denselben Parameter, okkultes Blut im Stuhl, weshalb davon auszugehen ist, dass die beiden Tests prinzipiell die gleichen Patienten als auffällig klassifizieren, die dann auch im selben Maße von einer Abklärungskoloskopie und ggf. einer anschließenden weiterführenden Behandlung profitieren. Derzeit liegen keinerlei Anhaltspunkte vor, die nahelegen, dass diese Annahme unzutreffend sein könnte.

Im Fall des Vergleichs der gFOBT mit den iFOBT kann also nach Einschätzung der Autoren des vorliegenden Gutachtens aus Aussagen zur Testgüte (iFOBT vs gFOBT) bei geeigneter Datenlage auf Aussagen zum patientenrelevanten Zusatznutzen geschlossen werden.

Somit können in dieser speziellen Situation für eine Nutzenbewertung Studien ausreichend sein, die valide Aussagen zum Vergleich der Testgüte von gFOBT und iFOBT zulassen.

Auf Grund dieser Überlegungen wurde die Entscheidung getroffen, sowohl randomisierte kontrollierte Studien, die ein iFOBT-basiertes Screening mit einem gFOBT-basierten Screening hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte vergleichen („Nutzen-Studien“), als auch Studien, die die Testgüte eines bzw. mehrerer gFOBTs mit der eines bzw. mehrerer iFOBTs vergleichen („Testgüte-Studien“), in das Gutachten einzuschließen. Allerdings mussten Testgüte-Studien folgende Voraussetzungen erfüllen:

- Die Studie musste in einer Screening-Population durchgeführt worden sein (Phase 3 nach der Einteilung von Köbberling [74];[75]).
- Der gFOBT und der iFOBT mussten entweder bei denselben Personen durchgeführt worden sein oder die Personen mussten randomisiert entweder dem gFOBT oder dem iFOBT zugeordnet worden sein.

Es wurden also ausschließlich *vergleichende* Testgüte-Studien (Testgüte-Studien mit direktem Vergleich von iFOBT und gFOBT) eingeschlossen. Indirekte Vergleiche der Testgüte anhand von Testgüte-Studien zum iFOBT und separaten Testgüte-Studien zum gFOBT wurden nicht berücksichtigt, da ihre Ergebnissicherheit gering ist und deshalb das Ableiten von Nutzen- und Schadenaussagen (iFOBT vs gFOBT) aus solchen indirekten Testgütedaten nur noch sehr unsichere Ergebnisse liefern kann. Da eine gewisse, ausreichende Ergebnissicherheit der Nutzen- und Schadenaussagen für Entscheidungen über die Ausgestaltung des Darmkrebs-Screenings erforderlich erscheint, wurde die Verwendung indirekter Testgüte-Vergleiche hier als nicht zielführend bewertet.

- Alle Ergebnisse mussten mit den Ergebnissen einer Koloskopie als Referenzverfahren abgeglichen werden, auch die Ergebnisse der Personen mit negativem iFOBT- und/oder gFOBT-Befund.

5.4 Ableitung von Aussagen zum Zusatznutzen aus Ergebnissen zur Testgüte

In diesem Abschnitt wird dargelegt, ob bzw. in welcher Weise aus den Ergebnissen zum Vergleich von iFOBTs und gFOBTs hinsichtlich der Testgüte auf einen überlegenen, unterlegenen oder gleichwertigen Nutzen der iFOBTs im Vergleich zu den gFOBTs geschlossen werden kann.

Da bei der Evaluation der Testgüte gleichzeitig die Sensitivität und die Spezifität (bzw. gleichzeitig der positive prädiktive Wert und der negative prädiktive Wert⁸) betrachtet werden müssen, können die möglichen Testgüte-Ergebnisse für den Vergleich von iFOBT und gFOBT in 9 Fälle unterschieden werden:

Tabelle 2: Mögliche Ausprägungen der Testgüte

	Vergleich iFOBT vs gFOBT	
	Sensitivität	Spezifität
Fall 1	↑	=
Fall 2	=	↑
Fall 3	↑	↓
Fall 4	↓	↑
Fall 5	↑	↑
Fall 6	=	=
Fall 7	=	↓
Fall 8	↓	=
Fall 9	↓	↓

↑: iFOBT ist gFOBT hinsichtlich Sensitivität (bzw. Spezifität) überlegen

=: iFOBT ist gFOBT hinsichtlich Sensitivität (bzw. Spezifität) gleichwertig

↓: iFOBT ist gFOBT hinsichtlich Sensitivität (bzw. Spezifität) unterlegen

Unter einer **Überlegenheit** des iFOBT gegenüber dem gFOBT wird hierbei eine *signifikant* höhere Sensitivität (bzw. Spezifität) des iFOBT gegenüber dem gFOBT verstanden.

Unter einer **Unterlegenheit** des iFOBT gegenüber dem gFOBT wird hierbei eine *signifikant* höhere Sensitivität (bzw. Spezifität) des gFOBT gegenüber dem iFOBT verstanden.

Unter einer **Gleichwertigkeit** von iFOBT und gFOBT hinsichtlich Sensitivität (bzw. Spezifität) wird hierbei eine *statistische Äquivalenz oder Nicht-Unterlegenheit* des iFOBT gegenüber dem gFOBT hinsichtlich der Sensitivität (bzw. Spezifität) verstanden.

⁸ Im vorliegenden Gutachten werden die Maße Sensitivität und Spezifität primär fokussiert; die prädiktiven Werte werden ergänzend dargestellt.

Für jeden dieser 9 Fälle wird nachfolgend überlegt, ob bzw. in welcher Weise von diesen Ergebnissen zur Testgüte auf einen überlegenen, unterlegenen oder gleichwertigen Nutzen des iFOBT gegenüber dem gFOBT geschlossen werden kann.

Um die Verbindung zwischen der Testgüte und patientenrelevanten Endpunkten herstellen zu können, muss zunächst geklärt werden, welche Konsequenzen den Patienten aus richtig-negativen, falsch-negativen, richtig-positiven und falsch-positiven Befunden entstehen:

Tabelle 3: Konsequenzen richtiger und falscher Befunde

Befund des iFOBT bzw. gFOBT	Konsequenzen
Richtig negativ	<ul style="list-style-type: none"> Nächste Untersuchung bei nächster Screeningrunde oder bei Auftreten von Symptomen
Falsch negativ	<ul style="list-style-type: none"> Unnötig verzögerter Beginn der geeigneten Therapie, dadurch ggf. ungünstigere Prognose (höhere krankheitsspezifische Mortalität, höhere Inzidenz des kolorektalen Karzinoms) Entdeckung frühestens bei der nächsten Screeningrunde oder bei Auftreten von Symptomen Nach Durchführung des Tests auftretende Symptome werden u.U. falsch interpretiert, weil man sich durch ein negatives Ergebnis in falscher Sicherheit wiegt
Richtig positiv	<ul style="list-style-type: none"> Entfernung der Polypen bzw. frühzeitige Einleitung der geeigneten Therapie, dadurch ggf. günstigere Prognose (geringere krankheitsspezifische Mortalität, geringere Inzidenz des kolorektalen Karzinoms)⁹ Psycho-soziale Belastung durch den Screening-Befund bis zur Abklärungs-Koloskopie Koloskopie (und Biopsie) zur Abklärung des positiven FOBT-Befundes Risiken / Nebenwirkungen der Koloskopie und Biopsie (Risiken / Nebenwirkungen der Therapie) Psycho-soziale Belastung durch die Diagnose
Falsch positiv	<ul style="list-style-type: none"> Unnötige Risiken / Nebenwirkungen der Koloskopie Unnötige psycho-soziale Belastung durch den Screening-Befund bis zur Abklärungs-Koloskopie Unnötige Koloskopie zur Abklärung des positiven FOBT-Befundes

Notation: Im Weiteren werden als „Gesunde“ diejenigen Screeningteilnehmer bezeichnet, bei denen die Zielerkrankung (Vorliegen mindestens eines kolorektalen Adenoms oder Karzinoms, siehe Abschnitt 5.2) nicht vorliegt. Als „Kranke“ werden diejenigen Screeningteilnehmer bezeichnet, bei denen die Zielerkrankung vorliegt.

⁹ Wie in Abschnitt 4.1 dargestellt, wurde in einer Meta-Analyse [54] von 4 großen randomisierten Nutzen-Studien gezeigt, dass das gFOBT-basierte Screening die krankheitsspezifische Mortalität des kolorektalen Karzinoms senkt – im Vergleich zu einer Situation ohne Screening. Für eine Verminderung der Inzidenz des kolorektalen Karzinoms durch die Entdeckung und Entfernung kolorektaler Adenome gebe es Hinweise [54].

Den nachfolgenden Überlegungen liegt diese **Annahme** zugrunde:

- Eine vergleichbare Sensitivität von iFOBT und gFOBT rührt daher, dass iFOBT und gFOBT (annähernd) **dieselben** „Kranken“¹⁰ identifizieren, d.h. es liegt (fast) 100%-ige **Konkordanz** bei der Identifizierung der Kranken vor.
- Eine höhere Sensitivität des iFOBT im Vergleich zum gFOBT rührt daher, dass der iFOBT (annähernd) **alle** „Kranken“, die vom gFOBT entdeckt werden, sowie zusätzlich noch weitere Kranke identifiziert, d.h. es liegt hohe **Konkordanz** bei der Identifizierung der Kranken vor.

(*)

Das Zutreffen dieser Annahme wird idealerweise durch entsprechende Daten aus vergleichenden Testgüte-Studien untermauert.

Sollten entsprechende Daten zur Häufigkeit konkordanter iFOBT- und gFOBT-Befunde bei den „Kranken“ nicht vorliegen, so ist zu beachten, dass im vorliegenden Gutachten von der in Abschnitt 5.3 erläuterten **Annahme** ausgegangen wird:

- Die vom iFOBT entdeckten Kranken **unterscheiden sich strukturell nicht** von den vom gFOBT entdeckten Kranken. Beide Patientengruppen profitieren im gleichen Maße von der Abklärungskoloskopie und den ggf. folgenden therapeutischen Maßnahmen.

Unter dieser Voraussetzung sind alle nachfolgenden Überlegungen gültig – auch dann, wenn die strengere Annahme (*) nicht erfüllt sein sollte. Lediglich einige Formulierungen in den nachfolgenden Überlegungen (z.B. „die zusätzlich vom iFOBT entdeckten Kranken“) müssten dann streng genommen modifiziert werden. Darauf wird hier aus Gründen der Lesbarkeit verzichtet.

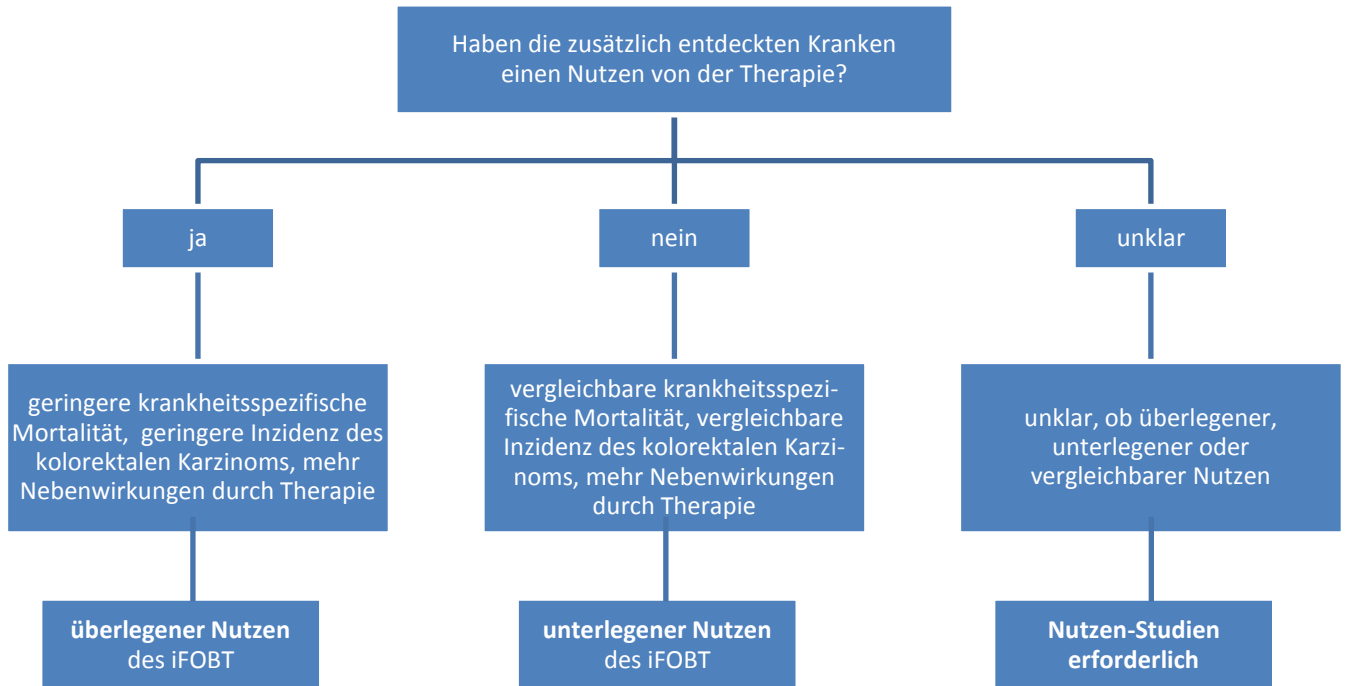
Fall 1: Überlegene Sensitivität und gleichwertige Spezifität

Die gleichwertige Spezifität bedeutet, dass hinsichtlich der Klassifikation der Gesunden kein Unterschied zwischen iFOBT und gFOBT besteht.

Die überlegene Sensitivität des iFOBT gegenüber dem gFOBT bedeutet insbesondere, dass es beim iFOBT-basierten Screening seltener falsch-negative Befunde unter den Kranken gibt als beim gFOBT-basierten Screening. Dadurch (siehe Tabelle 3) kommt es seltener zu einem unnötig verzögerten Beginn der geeigneten Therapie oder dazu, die Möglichkeit einer einfachen Polyp-/Adenomektomie zu verpassen.

Ob diese vom iFOBT zusätzlich entdeckten Kranken von der Therapie profitieren, ist für die weiteren Überlegungen relevant:

¹⁰ Personen mit mindestens einem Adenom oder einem kolorektalen Karzinom



Da im vorliegenden Gutachten davon ausgegangen wird, dass (siehe oben) die vom iFOBT zusätzlich entdeckten Kranken dasselbe Patientenspektrum darstellen wie die vom gFOBT entdeckten Kranken und in gleicher Weise von der Therapie profitieren, ist davon auszugehen, dass die zusätzlich entdeckten Kranken von der Therapie profitieren. Es ergibt sich deshalb ein Vorteil des iFOBT gegenüber dem gFOBT hinsichtlich (siehe Tabelle 3) der krankheitsspezifischen Mortalität und der Inzidenz des kolorektalen Karzinoms bei gleichzeitigem Nachteil hinsichtlich der Nebenwirkungen durch die (berechtigte) Therapie.

In der Bilanz ergibt dies einen

→ **überlegenen Nutzen** des iFOBT gegenüber gFOBT.

Fall 2: Gleichwertige Sensitivität und überlegene Spezifität

Die gleichwertige Sensitivität bedeutet, dass hinsichtlich der Entdeckung der Kranken kein Unterschied zwischen iFOBT und gFOBT besteht.

Die überlegene Spezifität des iFOBT gegenüber dem gFOBT bedeutet insbesondere, dass der iFOBT seltener falsch-positive Befunde unter den Gesunden liefert als der gFOBT. Dadurch (siehe Tabelle 3) kommt es beim iFOBT-basierten Screening im Vergleich zum gFOBT-basierten Screening seltener zu unnötigen psycho-sozialen Belastungen durch den positiven Screening-Befund (bis zum Befund der Abklärungs-Koloskopie), seltener zu unnötigen Koloskopien und dadurch seltener zu Nebenwirkungen / Schäden durch die Koloskopie – bei vergleichbarer krankheitsspezifischer Mortalität und Inzidenz des kolorektalen Karzinoms.

In der Bilanz ergibt dies einen

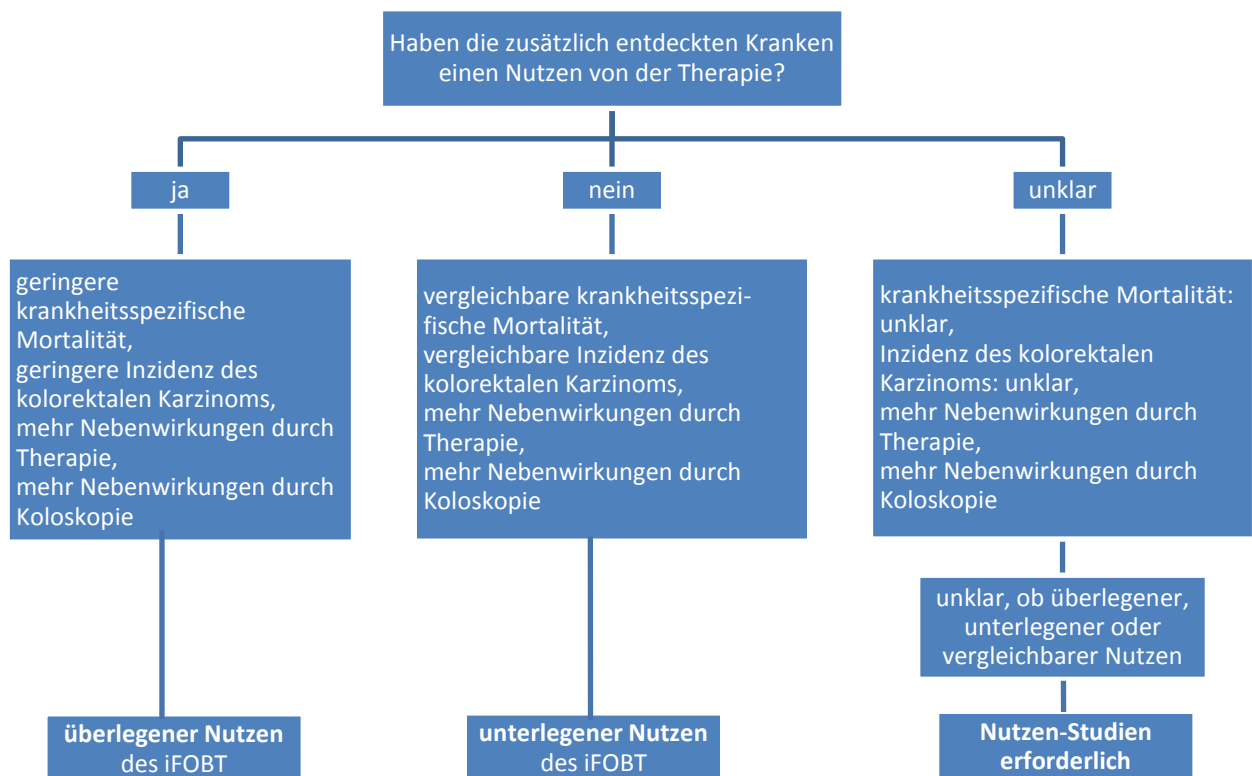
→ **überlegenen Nutzen** des iFOBT gegenüber gFOBT.

Fall 3: Überlegene Sensitivität und unterlegene Spezifität

Die unterlegene Spezifität des iFOBT gegenüber dem gFOBT bedeutet insbesondere, dass der iFOBT häufiger falsch-positive Befunde unter den Gesunden liefert als der gFOBT. Dadurch (siehe Tabelle 3) kommt es beim iFOBT-basierten Screening im Vergleich zum gFOBT-basierten Screening häufiger zu unnötigen psycho-sozialen Belastungen durch den positiven Screening-Befund (bis zum Befund der Abklärungs-Koloskopie), häufiger zu unnötigen Abklärungskoloskopien und dadurch häufiger zu Nebenwirkungen / Schäden durch die Koloskopie.

Die überlegene Sensitivität des iFOBT gegenüber dem gFOBT bedeutet insbesondere, dass es beim iFOBT-basierten Screening seltener falsch-negative Befunde unter den Kranken gibt als beim gFOBT-basierten Screening. Dadurch (siehe Tabelle 3) kommt es seltener zu einem unnötig verzögerten Beginn der geeigneten Therapie oder dazu, die Möglichkeit einer einfachen Polyp-/Adenomektomie zu verpassen.

Ob diese vom iFOBT zusätzlich entdeckten Kranken von der Therapie profitieren, ist für die weiteren Überlegungen relevant:



Wie in Fall 1 erläutert, ist davon auszugehen, dass die zusätzlich entdeckten Kranken von der Therapie profitieren.

Es ergibt sich deshalb ein Vorteil des iFOBT gegenüber dem gFOBT hinsichtlich der krankheitsspezifischen Mortalität und der Inzidenz des kolorektalen Karzinoms. Dem stehen unnötige Abklärungs-Koloskopien und die dadurch bedingten Nebenwirkungen / Schäden sowie

unnötige psycho-soziale Belastungen durch den falsch-positiven Screening-Befund gegenüber.

In der Bilanz ergibt dies – nach Einschätzung der Autoren des vorliegenden Gutachtens - einen

→ **überlegenen Nutzen** des iFOBT gegenüber gFOBT.

Allerdings ist diese Bilanzierung eine Ermessensfrage, die – insbesondere im Hinblick darauf, dass es sich um eine an gesunden Menschen einzusetzende Screening-Maßnahme handelt – auch anders entschieden werden kann. Besonders dann, wenn das Ausmaß der Überlegenheit der Sensitivität eher gering und gleichzeitig das Ausmaß der Unterlegenheit der Spezifität eher groß ist, ist auch eine Bilanzierung zugunsten des gFOBT grundsätzlich denkbar. Siehe hierzu auch Abschnitt 6.3.2.1.

Fall 4: Unterlegene Sensitivität und überlegene Spezifität

Die unterlegene Sensitivität des iFOBT gegenüber dem gFOBT bedeutet insbesondere, dass es beim iFOBT-basierten Screening häufiger falsch-negative Befunde unter den Kranken gibt als beim gFOBT-basierten Screening. Dadurch (siehe Tabelle 3) kommt es beim iFOBT-basierten Screening im Vergleich zum gFOBT-basierten Screening häufiger zu einem unnötig verzögerten Beginn der geeigneten Therapie und dadurch zu einer höheren krankheitsspezifischen Mortalität und Inzidenz des kolorektalen Karzinoms.

Die überlegene Spezifität bedeutet insbesondere, dass der iFOBT seltener falsch-positive Befunde unter den Gesunden liefert als der gFOBT. Dadurch (siehe Tabelle 3) kommt es beim iFOBT-basierten Screening im Vergleich zum gFOBT-basierten Screening seltener zu unnötigen psycho-sozialen Belastungen durch den positiven Screening-Befund (bis zum Befund der Abklärungs-Koloskopie), seltener zu unnötigen Koloskopien und dadurch seltener zu Nebenwirkungen / Schäden durch die Koloskopie – bei vergleichbarer krankheitsspezifischer Mortalität und Inzidenz des kolorektalen Karzinoms.

Insgesamt führt das iFOBT-basierte Screening im Vergleich zum gFOBT-basierten Screening also einerseits zu einer höheren krankheitsspezifischen Mortalität und Inzidenz des kolorektalen Karzinoms und andererseits seltener zu unnötigen psycho-sozialen Belastungen durch den falsch-positiven Screening-Befund, seltener zu unnötigen Koloskopien und dadurch seltener zu Nebenwirkungen / Schäden durch die Koloskopie.

In der Bilanz ergibt dies – nach Einschätzung der Autoren des vorliegenden Gutachtens – einen

→ **unterlegenen Nutzen** des iFOBT gegenüber gFOBT.

Allerdings ist diese Bilanzierung eine Ermessensfrage, die – insbesondere im Hinblick darauf, dass es sich um eine an gesunden Menschen einzusetzende Screening-Maßnahme handelt – auch anders entschieden werden kann. Besonders dann, wenn das Ausmaß der Unterlegenheit der Sensitivität eher gering und gleichzeitig das Ausmaß der Überlegenheit der Spezifität eher groß ist, ist auch eine Bilanzierung zugunsten des iFOBT grundsätzlich denkbar.

Fall 5: Überlegene Sensitivität und überlegene Spezifität

Da in Fall 1 (überlegene Sensitivität und vergleichbare Spezifität) ein überlegener Nutzen des iFOBT bilanziert wird, wird hier erst recht ein

→ **überlegener Nutzen** des iFOBT gegenüber gFOBT

bilanziert.

Fall 6: Gleichwertige Sensitivität und gleichwertige Spezifität

In dieser Situation vergleichbarer Testgüte fließen in die Entscheidung andere Vor- oder Nachteile des iFOBT gegenüber dem gFOBT ein, siehe hierzu Abschnitt 4.3 und Kapitel 7 (Unterabschnitte „Anzahl der Stuhlproben, Ernährungs- und Medikamentenrestriktionen“; „Qualitative, quantitative und automatisierte Tests“ und „Lagern, Kühlen, Abgabe/Verschicken der Stuhlproben“).

Falls die Vor- und Nachteile des iFOBT gegenüber dem gFOBT *nicht* für einen der beiden Tests sprechen, ergibt sich in der Bilanz ein gleichwertiger Nutzen des iFOBT gegenüber gFOBT. Andernfalls ergibt sich ein überlegener Nutzen für einen der beiden Tests.

Fall 7: Gleichwertige Sensitivität und unterlegene Spezifität

In diesem Fall führt das iFOBT-basierte Screening im Vergleich zum gFOBT-basierten Screening häufiger zu unnötigen psycho-sozialen Belastungen durch falsch-positive Screening-Befunde, häufiger zu unnötigen Abklärungs-Koloskopien und den dadurch bedingten Nebenwirkungen / Schäden – bei vergleichbarer krankheitsspezifischer Mortalität und Inzidenz des kolorektalen Karzinoms.

In der Bilanz ergibt dies einen

→ **unterlegenen Nutzen** des iFOBT gegenüber gFOBT.

Fall 8: Unterlegene Sensitivität und gleichwertige Spezifität

Da in Fall 4 (unterlegene Sensitivität und überlegene Spezifität) ein unterlegener Nutzen des iFOBT bilanziert wird, wird hier erst recht ein

→ **unterlegener Nutzen** des iFOBT gegenüber gFOBT

bilanziert.

Fall 9: Unterlegene Sensitivität und unterlegene Spezifität

Da in Fall 8 (unterlegene Sensitivität und gleichwertige Spezifität) ein unterlegener Nutzen des iFOBT bilanziert wird, wird hier erst recht ein

→ **unterlegener Nutzen** des iFOBT gegenüber gFOBT

bilanziert.

In der Zusammenschau der 9 Fälle ergibt sich (unter der im vorliegenden Gutachten als zutreffend erachteten Annahme, dass die vom iFOBT entdeckten Kranken sich strukturell nicht von den vom gFOBT entdeckten Kranken unterscheiden und im gleichen Maße von der Abklärungskoloskopie und den ggf. folgenden therapeutischen Maßnahmen profitieren) diese Übersicht:

Tabelle 4: Überblick über die abgeleiteten Nutzen-Aussagen für die 9 Fälle

	Vergleich iFOBT vs gFOBT		Aus den Testgüte-Ergebnissen abgeleitete Aussage zum Nutzen
	Sensitivität	Spezifität	
Fall 1	↑	=	Überlegener Nutzen des iFOBT gegenüber gFOBT
Fall 2	=	↑	Überlegener Nutzen des iFOBT gegenüber gFOBT
Fall 3	↑	↓	Überlegener Nutzen des iFOBT gegenüber gFOBT
Fall 4	↓	↑	Unterlegener Nutzen des iFOBT gegenüber gFOBT
Fall 5	↑	↑	Überlegener Nutzen des iFOBT gegenüber gFOBT
Fall 6	=	=	Gleichwertigkeit von iFOBT und gFOBT (sofern keine anderen Vor- oder Nachteile (insbesondere Praktikabilitätsaspekte) für einen der beiden Tests sprechen)
Fall 7	=	↓	Unterlegener Nutzen des iFOBT gegenüber gFOBT
Fall 8	↓	=	Unterlegener Nutzen des iFOBT gegenüber gFOBT
Fall 9	↓	↓	Unterlegener Nutzen des iFOBT gegenüber gFOBT

Die **Ergebnissicherheit** dieser Aussagen zum Nutzen wird **günstigstenfalls** als „Hinweis“ bewertet werden können, da die Nutzen-Aussagen nur indirekt aus den Ergebnissen zum Testgüte-Vergleich abgeleitet werden. Die zugrundeliegende Annahme, dass sich die vom iFOBT entdeckten Kranken strukturell nicht von den vom gFOBT entdeckten Kranken unterscheiden und im gleichen Maße von der Abklärungskoloskopie und den ggf. folgenden therapeutischen Maßnahmen profitieren, führt zu Unsicherheit in der Aussage.

Die Ergebnissicherheit der Aussagen zum Nutzen wird natürlich auch von der Ergebnissicherheit der Aussagen zum Testgüte-Vergleich und damit von der Qualität der Testgüte-Studien abhängen.

5.5 Recherche und Auswahlprozess

Eine systematische Literaturrecherche wurde im September 2013 in den folgenden Quellen durchgeführt:

- **elektronische bibliographische Datenbanken:** NLM PubMed, via Dimdi: Cochrane Library, DAHTA, INAHTA, Embase, SciSearch
- **HTA-Institutionen und HTA-Datenbanken:** CRD; KBV, LBI, MSAC, HAS, CEDIT, NIHR, NHSQIS, INESSS, IHE, CADTH, CHSPR, PATH, CTFPHC, NZHTA, SBU, AHRQ, ICSI, TEC, VA TAP
- **Leitlinienseiten:** ÄZQ, AWMF, NICE, SIGN, NGC, NZGG, NHMRC, CMA und AMA
- **Laufende/geplante Studien:** clinicaltrials.gov, WHO ICTRP

In denselben Datenbanken wurde - ausgelöst durch eine nicht durch die Recherche, sondern durch Screening von Literaturverzeichnissen, identifizierte Studie - am 22.5.2014 eine Zusatzrecherche durchgeführt, um sicherzustellen, dass mit der ursprünglichen Suchstrategie keine relevanten Artikel übersehen wurden; eine Aktualisierungsrecherche mit der ursprünglichen Suchstrategie wurde dabei nicht durchgeführt.

Das Abstract-Screening wurde unabhängig von zwei Personen durchgeführt. Potentiell relevante Studien wurden im Volltext bestellt. Studien, die sicher nicht die Einschlusskriterien erfüllten, wurden unter Angabe der Gründe ausgeschlossen. Diskrepanzen in der Beurteilung wurden durch Diskussion gelöst. Im Zweifelsfall wurde der Volltext bestellt. Auch die Volltextpublikationen wurden unabhängig von zwei Personen dahingehend geprüft, ob sie den Einschlusskriterien entsprachen. Wurden die Publikationen unterschiedlich bewertet, wurden diese Differenzen in einer Diskussion geklärt. Relevante Publikationen wurden in die Auswertung aufgenommen, nicht relevante Publikationen unter der Angabe von Gründen ausgeschlossen. Der Literaturauswahlprozess ist im Anhang 9.2 schematisch dargestellt.

Zusätzlich wurden die Literaturverzeichnisse der relevanten Publikationen nach weiteren Studien untersucht.

Alle durch die Recherche erhaltenen Treffer sowie die Angabe der Ausschlussgründe sind beim MDS archiviert.

6 Ergebnisse

6.1 Ergebnis der Recherche

6.1.1 Abgeschlossene Studien

Die Recherche wurde am 3.9.2013, 4.9.2013 und 5.9.2013 (Zusatzrecherche am 22.5.2014, s. Abschnitt 5.5) durchgeführt; der Prozess des Auffindens relevanter Publikationen ist im Anhang 9.2 dargestellt.

Es konnte keine Studie identifiziert werden, die den Nutzen eines iFOBT-basierten Screenings im Vergleich zu einem gFOBT-basierten Screening im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte untersucht und die in Tabelle 1 genannten Einschlusskriterien erfüllt.

Zur Testgüte konnten 7 Publikationen identifiziert werden, die die Einschlusskriterien erfüllen. Diese Publikationen beziehen sich auf insgesamt 5 Studien.

Zwar wurden mehrere randomisierte Studien zum Vergleich eines iFOBT-basierten Screenings mit einem gFOBT-basierten Screening identifiziert (van Rossum et al. 2008 [151], Hol et al. 2009 [58] bzw. Hol et al. 2010 [57], Hughes et al. 2005 [59], Levi et al. 2011 [80], Birkenfeld et al. 2011 [10], Hoffman et al. 2010 [56], Federici et al. 2005 [32], Cole et al 2003 [26]), jedoch

- betrachteten sie keine patientenrelevanten Endpunkte (Nutzen- und Schadenendpunkte) und erlauben deshalb keine Aussage über einen Vergleich von iFOBT und gFOBT hinsichtlich des Nutzens und Schadens (diese Studien hatten vielmehr das Ziel, iFOBT- und gFOBT-basiertes Screening hinsichtlich der Teilnahmerate zu vergleichen),
- oder führten keine Verifikation aller Stuhltest-Befunde, sondern nur eine Verifikation der positiven iFOBT- bzw. gFOBT-Befunde, durch und erlauben deshalb keine Aussage über einen Vergleich von iFOBT und gFOBT hinsichtlich der Testgüte.

In Abschnitt 9.3 sind die genannten Studienpublikationen mit dem zugehörigen Ausschlussgrund im Einzelnen aufgeführt.

6.1.2 Laufende und geplante Studien

Die Recherche nach laufenden und geplanten Studien wurde am 6.9.2013 und 22.5.2014 (Zusatzrecherche, s. Abschnitt 5.5) in den Datenbanken „clinicaltrials.gov“ und „WHO ICTRP“ durchgeführt und lieferte 56 Treffer. Keine dieser Studien erfüllte die Einschlusskriterien für dieses Gutachten. Es ist also davon auszugehen, dass diese Studien keine relevanten Ergebnisse für die in diesem Gutachten behandelte Fragestellung liefern werden.

6.2 Darstellung der eingeschlossenen Studien und Bewertung ihres Verzerrungspotentials

Insgesamt erfüllen 7 Publikationen zu 5 Studien die für dieses Gutachten definierten Einschlusskriterien. Über eine Studie, die BLiTz-Studie, wird in 3 der eingeschlossenen Publikationen berichtet [15];[13];[60].

Aus Gründen der Lesbarkeit wird im Folgenden zur Benennung der 7 eingeschlossenen Studienpublikationen nur der Erstautor der Publikation aufgeführt und auf das Kürzel „et al.“ verzichtet.

Die 5 Studien bzw. 7 Publikationen sind mit ihren wesentlichen Charakteristika in Tabelle 5 dargestellt. Dabei wurde eine publikationsbezogene Darstellungsweise gewählt, d.h. die BLiTz-Studie wird, den 3 Publikationen folgend, wie 3 separate Studien dargestellt. Der Grund hierfür ist, dass in die primäre Analyse des Gutachtens zu einem spezifischen iFOBT (mit einem spezifischen Cut-off bei quantitativen Tests) immer nur die Daten *einer* der 3 Publikationen eingehen:

- Die in der Publikation Brenner (2013) untersuchten iFOBTs werden mit den dort verwendeten Cut-offs in keiner der anderen beiden Publikationen untersucht.
- Die in der Publikation von Hundt (2009) untersuchten iFOBTs werden auch in der Publikation von Brenner (2010) untersucht, bei Brenner sind allerdings – im Unterschied zu Hundt – keine Ergebnisse der Testgüte bezogen auf die im vorliegenden Gutachten adressierte Zielerkrankung (vgl. Abschnitt 5.2) verfügbar. In die primäre Analyse des Gutachtens gehen also zu den bei Hundt untersuchten iFOBTs nur diejenigen Ergebnisse der BLiTz-Studie ein, die in Hundt veröffentlicht sind.
- In der Publikation Brenner (2010) wurde neben den bei Hundt (2009) untersuchten qualitativen iFOBTs auch ein quantitativer iFOBT evaluiert, der mit dem dort gewählten Cut-off in keiner der anderen beiden Publikationen untersucht wurde. Insbesondere deshalb wurde die Publikation eingeschlossen und separat dargestellt.

Tabelle 5: Wesentliche Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Studie	Rekrutierungszeitraum	Screeningpopulation?	Anzahl Patienten	Alter	Eingesetzte gFOBTs	Eingesetzte iFOBTs (Cut-offs)	Referenzverfahren	Diätvorschriften? Anzahl der untersuchten Stuhlgänge: gFOBT iFOBT
Brenner 2013 [15] (Deutschland)	2005-2009	ja (BliTz-Studie)	2235	50-79	Hemoccult®	<u>Quantitativ</u> <ul style="list-style-type: none"> • RIDASCREEN® Haemoglobin (24,5 µg Hämoglobin / g Stuhl) • RIDASCREEN® Haemo- / Haptoglobin (7,95 µg Hämoglobin / g Stuhl) • OC SENSOR® (6,1 µg Hämoglobin / g Stuhl) 	Koloskopie	Nein 1 1
Hundt 2009 [60] (Deutschland)	01/2006 - 12/2007	ja (BliTz-Studie)	1319	in der Publikation keine genauen Angaben, da Population aus der BliTz-Studie (s. Brenner 2013) ist von derselben Altersgruppe auszugehen	Hemoccult®	<u>Qualitativ</u> <ul style="list-style-type: none"> • Bionexia® FOB Plus 40 ng/ml • PreventID® CC 10 ng/ml • immoCARE-C® 50 ng/ml • FOB advanced® 40 ng/ml • QuickVue® iFOB 50 ng/ml • Bionexia® Hb/Hp Complex 25 ng/ml 	Koloskopie	Nein 1 1
G. Brenner 2010 [12] (Deutschland)	07/2008 - 08/2009	ja	646	keine genauen Angaben (Koloskopie-Screening-Patienten; wahrscheinlich also Patienten ≥55 Jahre)	HemoCARE®	<u>Qualitativ</u> <ul style="list-style-type: none"> • immoCARE-C® 	Koloskopie	nicht erwähnt 3 3

Studie	Rekrutierungszeitraum	Screeningpopulation?	Anzahl Patienten	Alter	Eingesetzte gFOBTs	Eingesetzte iFOBTs (Cut-offs)	Referenzverfahren	Diätvorschriften? Anzahl der untersuchten Stuhlgänge: gFOBT iFOBT
Park 2010 [102] (Südkorea)	12/2007 - 11/2008	ja	770	50-75	Hemoccult® II	<u>Quantitativ</u> <ul style="list-style-type: none"> OC-SENSOR® (75 ng Hämoglobin / ml Puffer ODER 100 ng Hämoglobin / ml Puffer) (In der Publikation wird der iFOBT „OC-SENSA MICRO“ genannt. Die Autoren gehen davon aus, dass es sich um den OC-SENSOR® handelt, der auch in der Studie von Brenner (2013) verwendet wurde.)	Koloskopie	Nein 3 3
Graser 2009 [39] (Deutschland)	unklar	ja	307	>50	Hemoccult®	<u>Quantitativ</u> <ul style="list-style-type: none"> FOB Gold® immunoturbidimetric latex assay (14 ng / ml) 	Kombination aus Koloskopie und CT-Kolonographie	Nein 3 2
Höppfner 2006 [55] (Deutschland)	unklar	ja	150 (zusätzlich 237 Patienten mit Vorerkrankung)	keine genauen Angaben	Haemoccult®	<u>Quantitativ</u> <ul style="list-style-type: none"> Human Hb ELISA (10 g Hb/ml Stuhl) (Dieser Cut-off-Wert und die gewählte Einheit erscheinen den Autoren nicht plausibel; sie gehen von einem Übertragungsfehler aus) <u>Qualitativ</u> <ul style="list-style-type: none"> PreventID® CC 	Koloskopie	Nein 1 1

Studie	Rekrutierungszeitraum	Screeningpopulation?	Anzahl Patienten	Alter	Eingesetzte gFOBTs	Eingesetzte iFOBTs (Cut-offs)	Referenzverfahren	Diätvorschriften? Anzahl der untersuchten Stuhlgänge: gFOBT iFOBT
Brenner 2010 [13] (Deutschland)	2005 - 12/2009	ja	2324	In der Publikation keine genauen Angaben. Da Population aus der BliTz-Studie (s. Brenner 2013), ist von derselben Altersgruppe auszugehen.	Hemoccult®	<u>Quantitativ</u> <ul style="list-style-type: none"> • RIDASCREEN® Haemoglobin (2 µg/g, 4 µg/g, 8 µg/g Stuhl) <u>Qualitativ</u> <ul style="list-style-type: none"> • Bionexia® FOB Plus • PreventID® CC • immoCARE-C® • FOB advanced® • QuickVue® iFOB • Bionexia® Hb/Hp Complex (Zu Cut-offs der eingesetzten qualitativen iFOBTs in der Publikation keine genauen Angaben. Da Publikation im Rahmen der BliTz-Studie und qualitative Tests identisch mit den Tests der Studie von Hundt (2009) - ebenfalls BliTz-Studie -, werden die gleichen Cut-offs angenommen wie in der Studie von Hundt (2009).)	Koloskopie	Nein 1 1

Studiendesign

Bei allen eingeschlossenen Studien handelt es sich um Testgüte-Studien; Studien zu patientenrelevanten Nutzen- und Schadensendpunkten („Nutzen-Studien“), die die in Tabelle 1 dargestellten Einschlusskriterien erfüllen, wurden nicht gefunden.

Alle eingeschlossenen Studien sind Phase-III-Diagnosestudien. Sie sind so aufgebaut, dass sowohl alle in Tabelle 5 für die jeweilige Studie genannten iFOBTs als auch der in Tabelle 5 für die jeweilige Studie genannte gFOBT als auch das Referenzverfahren bei jedem Studienteilnehmer angewendet wurde. In allen Studien diente die Koloskopie als Referenzverfahren¹¹.

In allen Studien wurde **eine Screeningrunde** untersucht, d.h. eine erneute Untersuchung mit einem gFOBT bzw. iFOBT nach z.B. 2 Jahren wurde in den Studien nicht evaluiert.

Studienpopulation

In allen Studien wurde in einer Screeningpopulation, also in einer Population asymptomatischer Personen mit durchschnittlichem Erkrankungsrisiko, die diagnostische Güte eines gFOBTs mit der eines oder mehrerer iFOBTs verglichen. Eine Ausnahme bildet die Studie von Hoepffner (2006), in der sowohl symptomatische als auch asymptomatische Personen in die Studie aufgenommen wurden. Da die Studienergebnisse für die in diesem Gutachten relevante Personengruppe der asymptomatischen Personen getrennt aufgeführt werden, können die Studienergebnisse für diese Gruppe verwendet werden.

In allen Studien handelte es sich bei den Probanden um Personen, die sich für eine Koloskopie als Primärscreening entschieden hatten und in diesem Zusammenhang für die Teilnahme an der vergleichenden Studie gewonnen werden konnten. Eine Ausnahme bildet die Studie von Graser (2009), in der Probanden ohne Präferenz für ein bestimmtes Verfahren für die Studie rekrutiert wurden. Da es im vorliegenden Gutachten darum geht, den Nutzen und die diagnostische Güte der unterschiedlichen Stuhltests im Primärscreening zu vergleichen, interessiert primär eine Studienpopulation, die sich für einen FOBT und gegen eine Koloskopie als Erstscreeningtest entscheidet. Es stellt sich die Frage, ob die Präferenz der Studienteilnehmer für eine Koloskopie als Erstscreeningtest einen Spektrumbias verursachen und einen Einfluss auf die Testgüte haben kann. Ein Zusammenhang zwischen einer bestimmten Präferenz und dem Erkrankungsstadium sowie der Prävalenz wird jedoch als unwahrscheinlich eingeschätzt und somit auch das Vorliegen eines Spektrumbias.

In den Studien von Brenner (2013), Graser (2009) und Park (2010) wurde ein bestimmtes Alter der Personen in der Screeningpopulation als Einschlusskriterium definiert. Da es sich bei den Publikationen von Hundt (2009) und Brenner (2010) um Publikationen zur BliTz-Studie handelt, können die Einschlusskriterien der Publikation von Brenner (2013) entnommen werden. Für G. Brenner (2010) sowie Hoepffner (2006) fehlen Angaben bzgl. des Alters der Studienteilnehmer. Da es sich bei G. Brenner (2010) allerdings um Koloskopie-

¹¹ Eine Ausnahme bildet die Studie von Graser (2009), siehe Unterpunkt „Wechselseitige Verblindung und Work-up-Bias“.

Screening-Patienten handelte, ist anzunehmen, dass ein Großteil der Studienteilnehmer 55 Jahre oder älter war.

Durchführung der Stuhltests

Unterschiede zwischen den Studien bestehen hinsichtlich der Durchführung der Stuhltests. Diese betreffen Faktoren wie die Anzahl der Stuhlgänge, denen Proben für die Testung mit gFOBTs bzw. iFOBTs entnommen wurden, die Lagerung und die Kühlung der Stuhlproben, Diätvorschriften oder den Ort der Auswertung (Labor, Arztpraxis, zu Hause).

So wurde der gFOBT in der BliTz-Studie ([15];[13];[60]) und in der Studie von Hoepffner (2006) einmal (d.h. anhand einer Probe aus *einem* Stuhlgang) und in den anderen Studien 3-mal (d.h. anhand von 3 Proben, die aus 3 unterschiedlichen Stuhlgängen entnommen wurden) durchgeführt. Auch der iFOBT wurde in der BliTz-Studie ([15];[13];[60]) und in der Studie von Hoepffner (2006) lediglich einmal durchgeführt, wohingegen er in der Studie von Graser (2009) 2-mal und in den Studien von G. Brenner (2010) und Park (2010) [102][92] 3-mal durchgeführt wurde.

In den Studien, in denen Proben mehrerer Stuhlgänge getestet wurden, wurde der gFOBT oder der iFOBT als positiv gewertet, sobald eine der getesteten Stuhlproben ein positives Resultat lieferte. Tabelle 5 zeigt, welche Anzahl an Stuhlproben beim gFOBT mit welcher Anzahl an Stuhlproben beim iFOBT in den Studien verglichen wurde:

In der BliTz-Studie ([15];[13];[60]) und in der Studie von Hoepffner (2006) wurde der **gFOBT an 1 Probe vs iFOBT an 1 Probe** verglichen. Da in der Routine offenbar vielfach die gFOBTs nicht, wie vorgesehen, an 3 Proben, sondern nur an 1 Probe durchgeführt werden, ist dieser Vergleich von Interesse.

In den Studien von G. Brenner (2010) und Park (2010) wurde der **gFOBT an 3 Proben vs iFOBT an 3 Proben** verglichen, in der Studie von Graser (2009) der **gFOBT an 3 Proben vs iFOBT an 2 Proben**. Da auch der Einsatz der iFOBTs an 2 oder 3 Proben diskutiert wird (z.B. ist in Japan und Australien ein iFOBT-basiertes Screening an 2 Proben implementiert [20]), interessieren auch diese Vergleiche.

3 Proben des gFOBT versus 1 Probe des iFOBT wurden in den Studien nicht verglichen. So lassen sich keine Aussagen zum häufig propagierten Vorteil der iFOBTs machen, dass 1 Stuhlprobe des iFOBT gegenüber 3 Proben des gFOBT ausreicht.

In den meisten Studien wurden den teilnehmenden Personen keine Diätvorschriften, weder für den gFOBT noch für den iFOBT, gemacht [15];[13];[60];[102];[39];[55], während hierzu in der Publikation von G. Brenner (2010) keine Angaben vorliegen.

Bzgl. der Kühlung der Stuhlprobe für die Testung mit gFOBT sind zwischen den Studien kaum Unterschiede zu erkennen. Außer in der Studie von Park (2010), in der die Stuhlprobe bei 4°C gekühlt wurde, wurden die gFOBT-Proben bei Raumtemperatur gelagert. In der Studie von Hoepffner (2006) fehlen genaue Angaben zur Kühlung; es kann vermutet werden, dass die Stuhlproben im Zentrum - wo auch die Probennahme stattfand - frisch analysiert

wurden. Hinsichtlich der Kühlung der Stuhlproben, die für eine Testung mit iFOBT vorgesehen waren, besteht eine größere Heterogenität zwischen den Studien. In der Studie von G. Brenner (2010) wurde die Stuhlprobe bei Raumtemperatur aufbewahrt, während die Patienten in den Studien von Hundt (2009), Brenner (2013), Brenner (2010), Graser (2009) und Park (2010) dazu aufgefordert wurden, die Proben im Kühlschrank bzw. im Gefrierschrank zu lagern. Bei Park (2010) wurden die Proben bei 4°C gekühlt. In den Studien von Hundt (2009), Brenner (2013) und Brenner (2010) wurde die Probe nach Abgabe beim Arzt auf -20°C gefroren und in der Studie von Graser (2009) auf -80°C. Bei Hoepffner (2006) wurden die iFOBTs wie auch der gFOBT (s.o.) vermutlich frisch analysiert.

Welches der in den Studien gewählten Vorgehen zur Kühlung der Proben für den iFOBT dem im deutschen Darmkrebs-Screening-Setting geplanten Vorgehen am ehesten entspricht, ist nicht bekannt.

Der Ort der Auswertung für die gFOBTs war in den Studien die gastroenterologische Praxis bzw. das Studienzentrum (bei Graser (2009) finden sich zum Ort der Auswertung keine Angaben). Während die quantitativen iFOBTs in den Studien naturgemäß in einem Zentrallabor analysiert wurden, wurden in den meisten Studien auch die qualitativen iFOBTs nicht vor Ort in der Arztpraxis, sondern in einem Zentrallabor ausgewertet (für quantitative und qualitative iFOBTs finden sich bei Graser (2009) und Hoepffner (2006) zum Ort der Auswertung keine oder keine genauen Angaben).

In der Studie von Brenner (2013) wurden die Cut-offs der eingesetzten iFOBTs so gewählt, dass die iFOBTs genauso viele auffällige Ergebnisse lieferten wie der gFOBT. In den anderen Studien, in denen die diagnostische Güte von quantitativen iFOBTs untersucht wurde [102];[39];[13];[55], wurden die Cut-offs im Voraus festgelegt.

Zustand, der mit den gFOBTs und den iFOBTs identifiziert werden soll

In den Studien von Brenner (2013) und Graser (2009) wurde die diagnostische Güte von iFOBTs und gFOBTs hinsichtlich der Identifizierung von kolorektalen Adenomen und Karzinomen untersucht. Da es das Ziel dieses Gutachtens ist, zu prüfen, ob die iFOBT den gFOBT hinsichtlich der Testgüte bzgl. der Entdeckung von Personen mit kolorektalen Adenomen und / oder Karzinomen überlegen sind, konnten die Ergebnisse dieser Studien für dieses Gutachten genutzt werden.

In der Studie von Hundt (2009) wurde untersucht, welche Stuhltests am besten geeignet sind, um Patienten mit kolorektalen Adenomen zu identifizieren. Durch eine persönliche Mitteilung der Autoren dieser Studie konnte zudem ermittelt werden, wie viele Patienten mit kolorektalen Karzinomen mit den unterschiedlichen Stuhltests identifiziert werden konnten. Mit dieser Zusatzinformation war es möglich, auch die Ergebnisse dieser Studie in das Gutachten aufzunehmen.

In der Studie von G. Brenner (2010) wurde untersucht, wie gut verschiedene Stuhltests geeignet sind, um unterschiedliche Auffälligkeiten zu detektieren. Mit Hilfe der dargestellten Daten war es möglich, zu errechnen, in wie vielen Fällen Patienten mit kolorektalen Adeno-

men und Karzinomen durch die Testung mit dem gFOBT und dem iFOBT identifiziert werden konnten, weshalb die Daten für die Gutachtenerstellung genutzt werden konnten.

In der Studie von Park (2010) wurde die diagnostische Güte von einem gFOBT und einem iFOBT (mit zwei unterschiedlichen Cut-offs) geprüft, um *fortgeschrittene* kolorektale Adenome und Karzinome zu detektieren. Anhand der dargestellten Ergebnisse ist es zudem möglich, die diagnostische Güte der Tests hinsichtlich Identifizierung von Patienten mit kolorektalen Adenomen und Karzinomen zu errechnen. Diese Ergebnisse werden im Gutachten verwendet.

In den Studien von Hoepffner (2006) und Brenner (2010) wurde die diagnostische Güte von gFOBTs und iFOBTs im Hinblick auf die Detektion von Patienten mit kolorektalen Karzinomen und fortgeschrittenen Adenomen geprüft. Aus den dargestellten Ergebnissen lässt sich nicht ableiten, wie gut die einzelnen Stuhltests geeignet waren, um Patienten mit kolorektalen Adenomen und / oder Karzinomen zu identifizieren. Die Ergebnisse konnten deswegen nicht zur Beantwortung der in diesem Gutachten relevanten Fragestellung genutzt werden.

Wechselseitige Verblindung und Work-Up-Bias

In die Bewertung des Verzerrungspotentials der einzelnen Studien bzw. der Ergebnissicherheit der erhaltenen Testgüte-Ergebnisse gehen eine Reihe von Kriterien ein, die in Tabelle 6 aufgeführt sind. Eine zentrale Bedeutung kommt dabei den beiden Kriterien *wechselseitige Verblindung* und *Vermeidung von Work-Up-Bias* zu. Deshalb wird auf diese beiden Aspekte im Weiteren im Detail eingegangen.

Work-Up-Bias (Verifikationsbias) liegt dann vor, wenn positive und negative Befunde des iFOBT (bzw. des gFOBT) in der Studie mit unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit oder in unterschiedlicher Weise abgeklärt werden. Wenn alle in die Studie eingeschlossenen Personen sowohl mit dem iFOBT (bzw. gFOBT) als auch mit dem Referenzverfahren untersucht werden, kann kein Work-Up-Bias vorliegen. Wird hingegen der iFOBT (bzw. gFOBT) bei allen eingeschlossenen Personen, das Referenzverfahren aber nur bei den Personen, die im iFOBT (bzw. gFOBT) positiv waren, angewendet, so kann ein Work-Up-Bias vorliegen. Falsch-negative Befunde des iFOBT (bzw. gFOBT) werden dabei übersehen.

Wechselseitige Verblindung bedeutet hier, dass

- der iFOBT ohne Kenntnis des Befundes des Referenzverfahrens (Koloskopie) durchgeführt wird und
- das Referenzverfahren ohne Kenntnis des Befundes des iFOBT durchgeführt wird und
- der gFOBT ohne Kenntnis des Befundes des Referenzverfahrens (Koloskopie) durchgeführt wird und
- das Referenzverfahren ohne Kenntnis des Befundes des gFOBT durchgeführt wird und
- der iFOBT ohne Kenntnis des Befundes des gFOBT durchgeführt wird und
- der gFOBT ohne Kenntnis des Befundes des iFOBT durchgeführt wird.

Um eine hohe Ergebnissicherheit zu erreichen, ist es hier unerlässlich, dass in den Studien eine vollständige wechselseitige Verblindung sichergestellt ist: Da beim Auswerten der gFOBTs sowie der qualitativen iFOBTs auch subjektive Eindrücke nicht gänzlich ausgeblen-

det werden können, kann die Kenntnis anderer Testergebnisse die Auswertung wesentlich beeinflussen und verzerren.

In den meisten Studien ist eine wechselseitige Verblindung hinsichtlich der Ergebnisse der einzelnen Tests sowie der Koloskopie gewährleistet ([15];[60];[102];[13]). Bei G. Brenner (2010) und Hoepffner (2006) besteht allerdings die Möglichkeit, dass die Auswertung eines Stuhltests mit Kenntnis des Ergebnisses des zuvor ausgewerteten Stuhltests stattfand. Die wechselseitige Verblindung zwischen jedem einzelnen Stuhltest und der Koloskopie ist in diesen beiden Studien jedoch gewährleistet. Bei Graser (2009) werden keine Angaben bezüglich einer möglichen Verblindung gemacht.

In allen Studien wurden sämtliche eingeschlossenen Personen sowohl mit allen jeweils untersuchten iFOBTs und dem gFOBT gescreent. Unabhängig vom Ergebnis dieser Stuhltests wurden jeweils alle Personen mit einer Koloskopie, dem Goldstandard zur Diagnose von Darmkrebs und Darmkrebsvorstufen, untersucht. Die Ergebnisse der Stuhltests wurden anschließend mit den Ergebnissen der Koloskopie abgeglichen. Eine Ausnahme bildet die Studie von Graser (2009), in der zusätzlich zur Koloskopie auch eine CT-Kolonographie eingesetzt wurde und diese Kombination als Referenzmethode definiert wurde. Dabei wurden nach der Technik des „segmental unblinding“ bei der Durchführung der Koloskopie die Ergebnisse der CT-Kolonographie erst nach Zurückziehen des Endoskops aus dem jeweiligen Kolonsegment mitgeteilt. Dieses Vorgehen erlaubt eine exakte Korrelation von Ergebnissen der CT-Kolonographie und Koloskopie und kann deshalb als erweiterter Goldstandard angesehen werden. Im Falle von Diskrepanzen zwischen CT-Kolonographie und Koloskopie wird eine sofortige nochmalige Überprüfung des entsprechenden Kolonsegments durchgeführt. Ansonsten stimmt das Vorgehen mit dem in den anderen Studien überein. Ein Work-Up-Bias kann also für alle Studien ausgeschlossen werden.

Bewertung des Verzerrungspotentials

Eine Übersicht über die Bewertung des Verzerrungspotentials der einzelnen Studien ist in Tabelle 6 dargestellt.

Diese Bewertung des Verzerrungspotentials bezieht sich ausschließlich auf die Frage, inwieweit die in Tabelle 6 aufgeführten Faktoren zu einer Verzerrung der Ergebnisse der jeweiligen **Testgüte-Studie** – also zu einer Verzerrung der Ergebnisse zur **Testgüte** – führen könnten. In dieser Bewertung bleibt noch unberücksichtigt, dass Testgüte-Studien grundsätzlich höchstens „indirekte Evidenz“ für die Frage des Zusatznutzens (Ist ein iFOBT-basiertes Screening einem gFOBT-basierten Screening hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte überlegen?) liefern können; darauf wird z.B. in Abschnitt 6.3.2.1 eingegangen.

Für die Studien, in denen sowohl ein Work-Up-Bias vermieden sowie eine wechselseitige Verblindung sichergestellt wurde, wird das Verzerrungspotential als niedrig bewertet ([15];[60];[13];[102]). In den Studien, in denen zwar ein Work-Up-Bias vermieden, aber eine wechselseitige Verblindung nicht sicher gewährleistet wurde, wird das Verzerrungspotential als hoch bewertet.

Alle weiteren Qualitätskriterien, die in die Bewertung des Verzerrungspotentials eingegangen sind (siehe Tabelle 6), sind in allen Studien erfüllt.

Bezüglich einer möglichen Verzerrung durch Interessenskonflikte geben fast alle Studien an, dass die Stuhltests von den Herstellern zu Verfügung gestellt wurden; das Vorliegen von Interessenskonflikten wird aber von keiner Studie angezeigt.

Tabelle 6: Übersicht über die Bewertung des Verzerrungspotentials (in Anlehnung an QUADAS-2 (Whiting et al. [155]))

Studie	Patientenkollektiv repräsentativ? (Spektrumbias vermeiden?)	Referenzverfahren adäquat?	iFOBT(s) klar definiert (inklusive Kriterium für positiven Befund)?	gFOBT(s) klar definiert (inklusive Kriterium für positiven Befund)?	Zeitintervall zwischen iFOBT(s) und Referenzverfahren angemessen*?	Zeitintervall zwischen gFOBT und Referenzverfahren angemessen*?	Zeitintervall zwischen iFOBT(s) und gFOBT angemessen*?	Wechselseitige Verblindung gewährleistet?	Work-Up-Bias vermeiden?	Gesamtbewertung Verzerrungspotential (niedrig/hoch/unklar)
Brenner 2013 [15]	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Hundt 2009 [60]	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Brenner 2010 [13]	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Park 2010 [102]	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Niedrig
Brenner 2010 [12]	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Unklar	Ja	Hoch
Graser 2009 [39]	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Unklar	Ja	Hoch
Hoepffner 2006 [55]	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Unklar	Ja	Hoch

* angemessen = so, dass Bias vermieden wurde

Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Routinesituation

Neben dem Verzerrungspotential der eingeschlossenen Testgüte-Studien ist auch die Anwendbarkeit / Übertragbarkeit der Ergebnisse dieser Testgüte-Studien auf die Routinesituation – den Einsatz eines iFOBT (als Ersatz für den gFOBT) im deutschen Darmkrebs-Screening – zu bewerten. Dafür erscheinen (dies wird in Kapitel 7 noch intensiv diskutiert) drei Aspekte relevant:

- 1) Wie oben erläutert, wird in allen eingeschlossenen Studien die **einmalige** Screening-Testung, d.h. *eine* Screeningrunde, evaluiert. In der Routine wird aber eine regelmäßig wiederkehrende Testung (z.B. alle 2 Jahre) durchgeführt.
- 2) Wie oben erläutert, wurden die qualitativen iFOBTs in fast allen eingeschlossenen Studien in einem **Zentrallabor** ausgewertet, während für die Routine eine Auswertung in der Arztpraxis naheliegender erscheint.

- 3) Wie oben erläutert, wurden in den eingeschlossenen Studien die vom Hersteller formulierten Anforderungen an die **Kühlung** der Proben für die iFOBTs weitgehend angewendet. Inwieweit dies in der Routine realisierbar ist, ist zu klären.

Die ersten beiden Aspekte schränken möglicherweise, so die Einschätzung im vorliegenden Gutachten, die Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Routinesituation – im Sinne der „applicability“ nach QUADAS-2 [155] bzw. der „indirecteness“ nach GRADE [127] – ein, siehe auch Kapitel 7 (Abschnitt „Qualitative, quantitative und automatisierte Tests“).

Der erste Aspekt (nur 1 Screeningrunde in den Testgüte-Studien) stellt auch bei der (impliziten) Verknüpfung der Testgüte-Ergebnisse (iFOBT vs gFOBT) mit den Ergebnissen der RCTs zum Nutzen des gFOBT-basierten Screenings eine Einschränkung dar, da in den Nutzen-RCTs zum gFOBT-basierten Screening der Einsatz des gFOBT in mehreren Screeningrunden (min. 2 – max. 11 Screeningrunden, siehe Abschnitt 4.1) evaluiert wurde.

Der dritte Aspekt, die Anforderungen an die Kühlung der Proben für die iFOBTs, ist bei der Ausgestaltung des Screenings zu beachten.

6.3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

Ziel dieses Gutachtens ist es, ein iFOBT-basiertes Screening mit einem gFOBT-basierten Screening hinsichtlich patientenrelevanter Nutzen- und Schadensendpunkte zu vergleichen. Es konnten jedoch keine Studien identifiziert werden, die diesen Vergleich (direkt) adressieren. Identifiziert wurden vielmehr Studien, die einen iFOBT (oder mehrere iFOBTs) mit einem gFOBT hinsichtlich der **Testgüte** vergleichen.

Wie in Abschnitt 5.2 erläutert, ist hier die Testgüte bezogen auf das Entdecken von Personen mit kolorektalen **Adenomen und / oder Karzinomen** von Relevanz.

Insgesamt konnten aus 5 der 7 eingeschlossenen Publikationen Ergebnisse extrahiert werden, die Aussagen zur Testgüte von gFOBTs und iFOBTs bezogen auf das Entdecken von Personen mit kolorektalen Adenomen und / oder Karzinomen zulassen.

In den 7 Publikationen wurde über insgesamt 7762 Studienteilnehmer berichtet (Anzahl *unterschiedlicher* Studienteilnehmer deutlich geringer, da sich die Studienpopulation in den 3 Publikationen zur BliTz-Studie größtenteils überschneiden), wobei für 5288 (68,1%) dieser Patienten Testgüte-Ergebnisse für die hier adressierte Zielerkrankung (Kolorektale Adenome und / oder Karzinome) vorliegen. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 7 dargestellt.

Für die übrigen 2474 (31,9%) Patienten liegen lediglich Ergebnisse für die diagnostische Güte von gFOBTs und iFOBTs bezogen auf das Entdecken von Personen mit fortgeschrittenen / großen kolorektalen Adenomen und / oder Karzinomen vor. Diese Ergebnisse konnten, wie in Abschnitt 5.2 erläutert, zur Beantwortung der in diesem Gutachten relevanten Fragestellung nicht unmittelbar beitragen.

6.3.1 Ergebnisse zur Testgüte

Die in Tabelle 7 dargestellten Studienergebnisse zeigen zunächst, dass für keinen qualitativen iFOBT (mit Ausnahme des ImmoCARE-C®) Ergebnisse aus mehr als 1 Studie vorliegen. Zum ImmoCARE-C® liegen Ergebnisse aus 2 Studien ([60];[12]) vor. Allerdings wurde der ImmoCARE-C® in der Studie von Hundt (2009) an 1 Stuhlprobe angewendet (ebenso wie der gFOBT), wohingegen er in der Studie von G. Brenner (2010) an 3 Stuhlproben aus 3 unterschiedlichen Stuhlgängen angewendet wurden (ebenso wie der gFOBT).

Ebenso liegen zu keinem quantitativen iFOBT – bei gleichem Cut-off – Ergebnisse aus mehr als 1 Studie vor.

Tabelle 7: Studienergebnisse (bezogen auf die Zielerkrankung: kolorektales Adenom oder Karzinom¹²)

Studie	Prävalenz	Test [#]		Sensitivität		Spezifität		PPW	NPW	P(T+)	Bemerkung
				Anteil Schätzer (95%-KI)	p-Wert (iFOBT vs gFOBT)	Anteil Schätzer (95%-KI)	p-Wert (iFOBT vs gFOBT)	Anteil Schätzer (95%-KI)	Anteil Schätzer (95%-KI)	Anteil Schätzer	
Brenner 2013 [15]	620/2235 (27.7%)	gFOBT	Hemoccult®	34/620 5.5% (3.8-7.6)	—	1538/1615 95.2% (94.1-96.2)	—	34/111 30.6% (22.2-40.1)	1538/2124 72.4% (70.5-74.3)	111/2235 5%	Die Cut-offs der iFOBTs wurden so eingestellt, dass mit allen iFOBTs die gleiche Positivitätsrate wie mit dem gFOBT erzielt wurde. Da in der Studie die Cut-offs nicht dahingehend gewählt wurden, dass sie eine optimale Testgüte liefern (sondern dahingehend, dass sie eine spezifische Positivitätsrate sicherstellen) ist nicht von über-optimistischen Werten für die Testgüte auszugehen.
		iFOBT	RIDASCREEN® Hb (24.5 µg/g)	71/620 11.5% (9.1-14.2)	P < 0.001* zugunsten iFOBT	1575/1615 97.5% (96.6-98.2)	P < 0.001* zugunsten iFOBT	71/111 64.0% (54.3-72.9)	1575/2124 74.2% (72.2-76.0)	111/2235 5%	
		iFOBT	RIDASCREEN® Hb/Hp (7.95 µg/g)	63/620 10.2% (7.9-12.8)	P < 0.01* zugunsten iFOBT	1568/1615 97.1% (96.1-97.9)	P < 0.01* zugunsten iFOBT	63/110 57.3% (47.5-66.7)	1568/2125 73.8% (71.9-75.6)	110/2235 4.9%	
		iFOBT	OC-SENSOR® (6.1 µg/g)	75/620 12.1% (9.6-14.9)	P < 0.001* zugunsten iFOBT	1580/1615 97.8% (97.0-98.5)	P < 0.001* zugunsten iFOBT	75/110 68.2% (58.6-76.7)	1580/2125 74.4% (72.4-76.2)	110/2235 4.9%	

¹² Genaue Definition der Zielerkrankung (s. Abschnitt 5.2): Vorliegen mindestens eines kolorektalen Adenoms oder Karzinoms; in Studien erwähnte Polypen als Vorstufen eines Karzinoms werden als Adenom definiert; die Gruppe der hyperplastischen Polypen wird nicht in die Definition der Zielerkrankung eingeschlossen, da nur ein geringer Anteil (s. Abschnitt 3.1) Progressionspotential zum Karzinom besitzt.

Die hier dargestellten Ergebnisse zur Testgüte beziehen sich somit auf die Fähigkeit des jeweiligen Stuhltests, zum einen die Personen, die ein kolorektales Adenom oder Karzinom („Zielerkrankung“) haben, zu erkennen, und zum anderen die Personen, die diese Zielerkrankung nicht haben, korrekt zu klassifizieren.

Studie	Prävalenz	Test		Sensitivität		Spezifität		PPW	NPW	P(T+)	Bemerkung
				Anteil Schätzer (95%-KI)	p-Wert (iFOBT vs gFOBT)	Anteil Schätzer (95%-KI)	p-Wert (iFOBT vs gFOBT)	Anteil Schätzer (95%-KI)	Anteil Schätzer (95%-KI)	Anteil Schätzer	
Hundt 2009 [60]	416/1330 (31.3%)	gFOBT	Hemoccult®	24/399 6.0% (3.9-8.8)	—	851/887 95.9% (94.4-97.1)	—	24/60 40.0% (27.6-53.5)	851/1226 69.4% (66.7-72.0)	60/1286 4.7%	Die Angaben zur Sensitivität des gFOBT und der 6 iFOBT wurden aus den publizierten Daten und einer ergänzenden persönlichen Mitteilung durch Herrn Prof. Brenner (Heidelberg) abgeleitet. Die Konfidenzintervalle wurden selbst berechnet.
		iFOBT	Bionexia® FOB Plus	156/416 37.5% (32.8-42.3)	P < 0.05*** zugunsten iFOBT	749/914 81.9% (79.3-84.4)	P < 0.05*** zugunsten gFOBT	156/321 48.6% (43.0-54.2)	749/1009 74.2% (71.4-76.9)	321/1330 24.1%	
		iFOBT	PreventID® CC	131/416 31.5% (27.1-36.2)	P < 0.05*** zugunsten iFOBT	748/914 81.8% (79.2-84.3)	P < 0.05*** zugunsten gFOBT	131/297 44.1% (38.4-50.0)	748/1033 72.4% (69.6-75.1)	297/1330 22.3%	
		iFOBT	immoCARE-C®	55/416 13.2% (10.1-16.9)	P < 0.05*** zugunsten iFOBT	884/914 96.7% (95.4-97.8)	P-Wert: k.A.	55/85 64.7% (53.6-74.8)	884/1245 71.0% (68.4-73.5)	85/1330 6.4%	
		iFOBT	FOB advanced®	81/416 19.5% (15.8-23.6)	P < 0.05*** zugunsten iFOBT	849/914 92.9% (91.0-94.5)	P-Wert: k.A.	81/146 55.5% (47.0-63.7)	849/1184 71.7% (69.0-74.3)	146/1330 11.0%	
		iFOBT	QuickVue® iFOB	194/416 46.6% (41.8-51.6)	P < 0.05*** zugunsten iFOBT	642/914 70.2% (67.2-73.2)	P < 0.05*** zugunsten gFOBT	194/466 41.6% (37.1-46.3)	642/864 74.3% (71.3-77.2)	466/1330 35.0%	
		iFOBT	Bionexia® Hb/Hp Complex	246/416 59.1% (54.2-63.9)	P < 0.05*** zugunsten iFOBT	537/914 58.8% (55.5-62.0)	P < 0.05*** zugunsten gFOBT	246/623 39.5% (35.6-43.4)	537/707 76.0% (72.6-79.1)	623/1330 46.8%	
G. Brenner 2010 [12]	146/646 (22.6%)	gFOBT	HemoCARE®	15/146 10.3% (5.9-16.4)	—	482/500 96.4% (94.4-97.9)	—	15/33 45.5% (28.1-63.6)	482/613 78.6% (75.2-81.8)	33/646 5.1%	
		iFOBT	immoCARE-C®	19/146 13.0% (8.0-19.6)	P = 0.4240**	465/500 93.0% (90.4-95.1)	P = 0.0033** zugunsten gFOBT	19/54 35.2% (22.7-49.4)	465/592 78.5% (75.0-81.8)	54/646 8.4%	

Studie	Prävalenz	Test		Sensitivität		Spezifität		PPW	NPW	P(T+)	Bemerkung
				Anteil Schätzer (95%-KI)	p-Wert (iFOBT vs gFOBT)	Anteil Schätzer (95%-KI)	p-Wert (iFOBT vs gFOBT)	Anteil Schätzer (95%-KI)	Anteil Schätzer (95%-KI)	Anteil Schätzer	
Park 2010 [102]	291/770 (37.8%)	gFOBT	Hemoccult® II	26/291 8.9% (5.9-12.8)	—	444/479 92.7% (90.0-94.9)	—	26/61 42.6% (30.0-55.9)	444/709 62.6% (58.9-66.2)	61/770 7.9%	
		iFOBT	OC-SENSOR® (≥75 ng/ml)	58/291 19.9% (15.5-25.0)	P < 0.05*** zugunsten iFOBT	443/479 92.5% (89.7-94.7)	P-Wert: k.A.	58/94 61.7% (51.1-71.5)	443/676 65.5% (61.8-69.1)	94/770 12.2%	
		iFOBT	OC-SENSOR® (≥100 ng/ml)	51/291 17.5% (13.3-22.4)	P < 0.05*** zugunsten iFOBT	444/479 92.7% (90.0-94.4)	P-Wert: k.A.	51/86 59.3% (48.2-69.8)	444/684 64.9% (61.2-68.5)	86/770 11.2%	
Graser ¹³ 2009 [39]	113/307 (36.8%)	gFOBT	Hemoccult®	20/99 20.2% (12.8-29.5)	—	166/177 93.8% (89.2-96.9)	—	20/31 64.5% (45.4-80.8)	166/245 67.8% (61.5-73.6)	31/276 11.2%	
		iFOBT	FOB Gold® immunoturbidimetric latex assay (14 ng Hb/ml)	25/102 24.5% (16.5-34.0)	P-Wert: k.A.	163/183 89.1% (83.6-93.2)	P-Wert: k.A.	25/45 55.6% (40.0-70.4)	163/240 67.9% (61.6-73.8)	45/285 15.8%	

¹³ Testgüte wird in Tabelle 3 der Publikation für Adenome und fortgeschrittene Koloneoplasien aufgeführt; nach Sprachgebrauch unwahrscheinlich, dass damit benigne hyperplastische Polypen gemeint sind, denn diese sind keine neoplastischen Polypen=Adenome)

Studie	Prävalenz	Test		Sensitivität		Spezifität		PPW	NPW	P(T+)	Bemerkung
				Anteil Schätzer (95%-KI)	p-Wert (iFOBT vs gFOBT)	Anteil Schätzer (95%-KI)	p-Wert (iFOBT vs gFOBT)	Anteil Schätzer (95%-KI)	Anteil Schätzer (95%-KI)	Anteil Schätzer	
Brenner 2010 [13]	Keine Angaben	gFOBT	Hemoccult®	keine Angaben	—	keine Angaben	—	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	
		iFOBT	RIDASCREEN® Hb (2 µg/g als minimaler Cut-off)	keine Angaben	—	keine Angaben	—	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	
		iFOBT	RIDASCREEN® Hb (8 µg/g als maximaler Cut-off)	keine Angaben	—	keine Angaben	—	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	
		iFOBT	Bionexia® FOB Plus	keine Angaben	—	keine Angaben	—	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	
		iFOBT	PreventID® CC	keine Angaben	—	keine Angaben	—	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	
		iFOBT	immoCARE-C®	keine Angaben	—	keine Angaben	—	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	
		iFOBT	FOB advanced®	keine Angaben	—	keine Angaben	—	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	
		iFOBT	QuickVue®	keine Angaben	—	keine Angaben	—	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	
		iFOBT	Bionexia® Hb/HP Complex	keine Angaben	—	keine Angaben	—	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	
Hoepffner 2006 [55]	Keine Angaben	gFOBT	Hemoccult®	keine Angaben	—	keine Angaben	—	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	
		iFOBT	Human Hb ELISA (≤10 g Hb/ml Stuhl)	keine Angaben	—	keine Angaben	—	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	
		iFOBT	PreventID® CC	keine Angaben	—	keine Angaben	—	keine Angaben	keine Angaben	keine Angaben	

Qualitative iFOBTs sowie die dazugehörigen Ergebnisse sind in **roter** Schrift dargestellt, quantitative iFOBTs sowie die dazugehörigen Ergebnisse sind in **blauer** Schrift dargestellt.

* P-Wert aus Publikation; ** P-Wert mittels McNemar-Test selbst berechnet anhand der in Tabelle 10 dargestellten, aus der Publikation extrahierten, Daten. *** signifikantes Ergebnis (P<0.05) aus Vergleich der beiden Konfidenzintervalle (KI für iFOBT, KI für gFOBT) abgeleitet, vergleiche hierzu Abschnitt 6.3.1.1, Unterpunkt „Vorgehensweise“.

PPW = positiver prädiktiver Wert; NPW = negativer prädiktiver Wert; k.A. = keine Angabe möglich; P(T+) = Positivitätsrate des jeweiligen Tests (d.h. Anteil Personen mit positivem Befund an allen in die Studie eingeschlossenen Personen)

6.3.1.1 Vergleich iFOBT vs gFOBT hinsichtlich der Testgüte

Vorgehensweise

Um iFOBT und gFOBT hinsichtlich der Testgüte (Sensitivität und Spezifität) zu vergleichen und Aussagen zur Überlegenheit, Unterlegenheit oder Gleichwertigkeit des iFOBT gegenüber dem gFOBT hinsichtlich der Sensitivität und hinsichtlich der Spezifität abzuleiten, wurde folgendermaßen vorgegangen:

- 1) Für jede Einzelstudie und jeden iFOBT wurde geprüft, ob in der Studienpublikation ein statistischer Test für den Vergleich von iFOBT und gFOBT hinsichtlich der Sensitivität bzw. hinsichtlich der Spezifität berichtet wurde.
- 2) Falls dies der Fall war (und der verwendete statistische Test als adäquat bewertet wurde¹⁴), wurde das Ergebnis (P-Wert) extrahiert und in Tabelle 7 (Spalte „p-Wert“) dargestellt.
- 3) Falls dies (siehe 1) nicht der Fall war, wurde geprüft, ob in der Publikation die erforderlichen Daten für die eigene Berechnung geeigneter statistischer Tests (ein McNemar-Test für die Gruppe der Personen *mit* Zielerkrankung, um iFOBT und gFOBT hinsichtlich der *Sensitivität* zu vergleichen; ein zweiter McNemar-Test für die Gruppe der Personen *ohne* Zielerkrankung, um iFOBT und gFOBT hinsichtlich der *Spezifität* zu vergleichen) verfügbar sind. Die erforderlichen Daten haben die in Tabelle 10 dargestellte Form.

Bemerkung: Anhand der „normalen diagnostischen Vierfeldertafel“ (Anzahl Personen mit falsch-positivem Befund, Anzahl Personen mit falsch-negativem Befund, Anzahl Personen mit richtig-positivem Befund, Anzahl Personen mit richtig-negativem Befund) für den iFOBT und den gFOBT ist es *nicht* möglich, einen adäquaten statistischen Test für den Vergleich der Sensitivitäten bzw. der Spezifitäten zu berechnen. Dafür sind Daten in der Form von Tabelle 10 erforderlich.

Sofern diese Daten verfügbar waren, wurden die beiden Tests berechnet. Der resultierende P-Wert für den Vergleich von iFOBT und gFOBT hinsichtlich der Sensitivität sowie der resultierende P-Wert für den Vergleich von iFOBT und gFOBT hinsichtlich der Spezifität wurden in Tabelle 7 (Spalte „p-Wert“) dargestellt.

- 4) Falls die erforderlichen Daten (siehe 3) nicht verfügbar waren, wurde das 95%-Konfidenzintervall für die Sensitivität des iFOBT mit dem 95%-Konfidenzintervall für die Sensitivität des gFOBT verglichen. Da der McNemar-Test im Falle disjunkter 95%-Konfidenzintervalle immer ein signifikantes Ergebnis zum 5%-Niveau liefert¹⁵ (2-seitige Testung), wurde im Falle disjunkter Konfidenzintervalle in Tabelle 7 (Spalte „p-Wert“) eingetragen: $P < 0.05$.

Da dieses Vorgehen (sehr) konservativ ist, d.h. der McNemar-Test kann auch bei sich überlappenden Konfidenzintervallen signifikant werden, konnte im Fall sich überlappenden Konfidenzintervalle in Tabelle 7 (Spalte „p-Wert“) nur eingetragen werden, dass zum P-Wert keine Angaben gemacht werden können.

Analog wurde für die Spezifität vorgegangen.

¹⁴ Der Fall, dass zwar ein statistischer Test in der Publikation berichtet wurde, er aber von uns als inadäquat bewertet wurde, kam nicht vor.

¹⁵ Dies kann *allgemein* gezeigt werden, sofern die (hier durchgängig erfüllte) Annahme, dass es in den Studien immer mindestens eine Person mit richtig-positivem gFOBT-Befund, mindestens eine Person mit falsch-negativem gFOBT-Befund, mindestens eine Person mit richtig-positivem iFOBT-Befund und mindestens eine Person mit falsch-negativem iFOBT-Befund gibt, gilt.

- 5) Die vorgenannten P-Werte beziehen sich auf einen Test auf Unterschied zwischen iFOBT und gFOBT, nicht auf einen Äquivalenztest. Falls das Konfidenzintervall für die Spezifität des iFOBT und das Konfidenzintervall für die Spezifität des gFOBT beide sehr eng waren und sich außerdem weitgehend überlappten, wurde ggf. – mit separater Begründung – eine Gleichwertigkeit (im Sinne von Äquivalenz) von iFOBT und gFOBT hinsichtlich der Spezifität abgeleitet. Eine formale Äquivalenz- oder Nichtunterlegenheits-Grenze wurde hierfür nicht festgelegt.

Analog wurde für die Sensitivität vorgegangen.

Ergebnisse

Für einige iFOBT zeigt sich in Tabelle 7 sowohl eine überlegene Sensitivität als auch eine überlegene Spezifität im Vergleich zum gFOBT. Für einige iFOBT zeigt sich eine dem gFOBT überlegene Sensitivität und gleichzeitig eine dem gFOBT gleichwertige (äquivalente) Spezifität. Für einige iFOBT zeigt sich eine überlegene Sensitivität, aber eine unterlegene Spezifität gegenüber dem gFOBT.

Im Detail betrifft das die folgenden iFOBTs:

Tabelle 8: Überblick über den Testgüte-Vergleich (iFOBT vs gFOBT)

Testgüte iFOBT vs gFOBT	iFOBT [#] (Anzahl Stuhlproben*)	Anzahl Proben** beim gFOBT	Ergebnis- sicher- heit***	Studie
überlegene Sens und überlegene Spez	RIDASCREEN® Haemoglobin (24.5 µg/g) 1 Stuhlprobe	1 Probe	hoch	Brenner (2013) [15]
	RIDASCREEN® Hb/Hp (7.95 µg/g) 1 Stuhlprobe	1 Probe	hoch	Brenner (2013) [15]
	OC-SENSOR® (6.1 µg/g) 1 Stuhlprobe	1 Probe	hoch	Brenner (2013) [15]
überlegene Sens und gleichwertige Spez	immoCARE-C® 1 Stuhlprobe (siehe Fließtext unter der Tabelle*)	1 Probe	hoch	Hundt (2009) [60]
	OC-SENSOR® (≥ 75 ng/ml) 3 Stuhlproben (siehe Fließtext unter der Tabelle*)	3 Proben	hoch	Park (2010) [102]
	OC-SENSOR® (≥ 100 ng/ml) 3 Stuhlproben (siehe Fließtext unter der Tabelle*)	3 Proben	hoch	Park (2010) [102]
überlegene Sens und unterlegene Spez	Bionexia® FOB Plus 1 Stuhlprobe	1 Probe	hoch	Hundt (2009) [60]
	PreventID® CC 1 Stuhlprobe	1 Probe	hoch	Hundt (2009) [60]
	FOB advanced® 1 Stuhlprobe (siehe Fließtext unter der Tabelle*)	1 Probe	hoch	Hundt (2009) [60]
	QuickVue® iFOB 1 Stuhlprobe	1 Probe	hoch	Hundt (2009) [60]
	Bionexia® Hb/Hp Complex 1 Stuhlprobe	1 Probe	hoch	Hundt (2009) [60]

Sens = Sensitivität; Spez = Spezifität

Qualitative iFOBTs sind in roter Schrift, quantitative iFOBTs sind in blauer Schrift dargestellt.

* Siehe Fließtext unterhalb der Tabelle für eine Erläuterung der in Spalte 1 dargestellten Aussage zum Testgüte-Vergleich.

** genauer: Anzahl Stuhlgänge, aus denen Proben genommen wurden

*** Die Ergebnissicherheit der in der 1. Spalte dargestellten Aussage zum Vergleich der Testgüte des iFOBT mit der Testgüte des gFOBT wurde als *hoch* bewertet, falls das Verzerrungspotential der betreffenden Studie *niedrig* ist, und als *mäßig* bewertet, falls das Verzerrungspotential der betreffenden Studie *hoch* ist. Zum Verzerrungspotential siehe Tabelle 6.

Die in Tabelle 8 dargestellten Aussagen zum Testgüte-Vergleich (iFOBT vs gFOBT) ergeben sich unmittelbar aus Tabelle 7, da dort sowohl für den Vergleich der Sensitivitäten als auch für den Vergleich der Spezifitäten ein signifikanter P-Wert berichtet ist. Dies gilt jedoch nicht für die iFOBTs, die in Tabelle 8 mit dem Vermerk „siehe Fließtext unter der Tabelle“ gekenn-

zeichnet sind. Für diese 4 iFOBTs sind die in Tabelle 8 dargestellten Aussagen zum Testgüte-Vergleich (iFOBT vs gFOBT) erläuterungsbedürftig:

- 1) Für den immoCARE-C[®] wurde aus der Studie von Hundt (2009) im vorliegenden Gutachten eine dem gFOBT gleichwertige Spezifität abgeleitet, da beide Konfidenzintervalle (das Konfidenzintervall für die Spezifität des immoCARE-C[®] und das Konfidenzintervall für die Spezifität des gFOBT) sehr eng sind und sich weitgehend überlappen, siehe Tabelle 7.
- 2) Für den OC-SENSOR[®] mit dem Cut-off 75 ng/ml wurde aus der Studie von Park (2010) im vorliegenden Gutachten eine dem gFOBT gleichwertige Spezifität abgeleitet, da beide Konfidenzintervalle (das Konfidenzintervall für die Spezifität des OC-SENSOR[®] mit dem Cut-off 75 ng/ml und das Konfidenzintervall für die Spezifität des gFOBT) sehr eng sind und sich fast vollständig überlappen, siehe Tabelle 7.
- 3) Für den OC-SENSOR[®] mit dem Cut-off 100 ng/ml gilt das im vorherigen Aufzählungspunkt Beschriebene ebenfalls.
- 4) Für den FOB advanced[®] wurde aus der Studie von Hundt (2009) im vorliegenden Gutachten eine dem gFOBT unterlegene Spezifität abgeleitet, da sich die beiden Konfidenzintervalle (das Konfidenzintervall für die Spezifität des FOB advanced[®] und das Konfidenzintervall für die Spezifität des gFOBT) nur ganz marginal überlappen und das Konfidenzintervall des iFOBT fast vollständig unterhalb des Konfidenzintervalls des gFOBT liegt, siehe Tabelle 7. Aufgrund der Tatsache, dass der Vergleich der Konfidenzintervalle ein (sehr) konservatives Vorgehen ist (d.h. recht häufig können tatsächlich vorhandene Unterschiede nicht aufgedeckt werden), wird in diesem spezifischen Fall von einem signifikanten Unterschied ausgegangen.

In Tabelle 8 sind die Ergebnisse der Studie G. Brenner (2010) und der Studie Graser (2009) nicht enthalten, da

- bei G. Brenner (2010) zwar eine unterlegene Spezifität, aber hinsichtlich der Sensitivität weder ein Vorteil noch ein Nachteil noch eine Gleichwertigkeit des iFOBT (immoCARE-C[®]) im Vergleich zum gFOBT gezeigt werden konnte¹⁶ (siehe Tabelle 7),
- bei Graser (2009) weder hinsichtlich der Sensitivität noch hinsichtlich der Spezifität ein Vorteil, ein Nachteil oder eine Gleichwertigkeit des iFOBT (FOB Gold[®] immunoturbidimetric latex assay (14 ng Hb/ml)) im Vergleich zum gFOBT gezeigt werden konnte¹⁷ (siehe Tabelle 7).

¹⁶ In der Publikation lagen sogar (siehe Tabelle 7) die erforderlichen Daten vor, um einen statistischen Test für den Vergleich von iFOBT und gFOBT hinsichtlich der Sensitivität zu berechnen. Der Test lieferte kein signifikantes Ergebnis ($P=0.4240$), siehe Tabelle 7. Auch ein Äquivalenz-Nachweis war mit den Daten nicht vereinbar.

¹⁷ In der Publikation lagen (siehe Tabelle 7) Angaben zur Sensitivität und zur Spezifität des iFOBT und des gFOBT und zu den zugehörigen Konfidenzintervallen vor. Ein statistischer Test für den Vergleich von iFOBT und gFOBT hinsichtlich Sensitivität bzw. Spezifität wurde nicht berichtet und konnte anhand der berichteten Daten auch nicht berechnet werden. Auch die Konfidenzintervalle für den iFOBT und den gFOBT waren nicht disjunkt, siehe Tabelle 7. Deshalb konnte kein signifikanter Unterschied zwischen iFOBT und gFOBT hinsichtlich der Sensitivität bzw. hinsichtlich der Spezifität festgestellt werden. Ein Äquivalenz-Nachweis war mit den berichteten Daten nicht vereinbar.

Die Ergebnisse zur Anwendung des ImmoCARE-C® an 3 Stuhlproben bei G. Brenner (2010) stehen *nicht* im Widerspruch zu den Ergebnissen der Anwendung an 1 Stuhlprobe bei Hundt (2009).

Im vorliegenden Gutachten steht der Vergleich von iFOBT und gFOBT hinsichtlich *Sensitivität und Spezifität* im Vordergrund (siehe Abschnitt 5.4). Ergänzend wird im Weiteren auf die Ergebnisse für die beiden **prädiktiven Werte** eingegangen.

Für den Vergleich von iFOBT und gFOBT hinsichtlich des positiven und des negativen prädiktiven Wertes (PPW, NPW) ergibt sich in den meisten Fällen ein ähnliches Bild wie beim Vergleich hinsichtlich Sensitivität und Spezifität:

- Für die 3 iFOBTs, für die gemäß Tabelle 8 eine *überlegene Sensitivität und eine überlegene Spezifität* festgestellt wurde (RIDASCREEN® Hb (24.5 µg/g), RIDASCREEN® Hb/Hp (7.95 µg/g), OC-SENSOR® (6.1 µg/g)), findet sich auch (siehe Tabelle 7) sowohl ein überlegener **NPW** als auch ein überlegener **PPW** (P-Werte in Publikation verfügbar; alle signifikant zugunsten iFOBT).
- Für die 3 iFOBTs, für die gemäß Tabelle 8 eine *überlegene Sensitivität und gleichwertige Spezifität* festgestellt wurde (immoCARE-C®, OC-SENSOR® (≥ 75 ng/ml) und OC-SENSOR® (≥ 100 ng/ml)), sind die Punktschätzer für den **NPW** beim jeweiligen iFOBT größer (besser) als beim jeweiligen gFOBT. Signifikanzen (anhand des Vergleichs der Konfidenzintervalle) wurden nicht beobachtet, allerdings liegen die erforderlichen Daten zur Berechnung eines geeigneten statistischen Tests nicht vor. Für den **PPW** gilt das gleiche, auch hier sind die Punktschätzer beim jeweiligen iFOBT größer als beim jeweiligen gFOBT, in einem Fall (ImmoCARE-C®) sogar signifikant größer. Trotz der (nur) *gleichwertigen* Spezifität wurden also für den **PPW** *höhere* Punktschätzer für den iFOBT im Vergleich zum gFOBT beobachtet. Dies liegt daran, dass die Sensitivität bei allen 3 iFOBTs sehr viel größer ist als beim gFOBT (siehe Tabelle 7).
- Für die 5 iFOBTs, für die gemäß Tabelle 8 eine *überlegene Sensitivität und eine unterlegene Spezifität* festgestellt wurde (Bionexia® FOB Plus, PreventID® CC, FOB advanced®, QuickVue® iFOB, Bionexia® Hb/Hp Complex), sind die Punktschätzer für den **NPW** beim jeweiligen iFOBT größer (besser) als beim jeweiligen gFOBT, in einem Fall (Bionexia® Hb/Hp Complex) sogar signifikant größer. Für 3 der 5 iFOBTs sind auch die Punktschätzer für den **PPW** beim jeweiligen iFOBT größer (besser) als beim jeweiligen gFOBT, bei den restlichen 2 iFOBTs sind die Punktschätzer für den **PPW** beim jeweiligen iFOBT ähnlich groß wie beim jeweiligen gFOBT. Trotz der *unterlegenen* Spezifität wurden also für den **PPW** *höhere oder ähnlich große* Punktschätzer für den iFOBT im Vergleich zum gFOBT beobachtet. Dies liegt daran, dass die Sensitivität bei allen 5 iFOBTs sehr viel größer ist als beim gFOBT (siehe Tabelle 7).
- Für den bei G. Brenner (2010) untersuchten ImmoCARE-C® (3 Stuhlproben) und den bei Graser (2009) untersuchten FOB Gold® immunoturbidimetric latex assay (14 ng Hb/ml) ist der Punktschätzer für den **NPW** beim iFOBT ähnlich groß wie beim gFOBT, der Punktschätzer für den **PPW** hingegen beim iFOBT niedriger als beim gFOBT.

Für alle untersuchten iFOBTs (außer bei G. Brenner (2010) und Graser (2009)) zeigt sich also – in guter Kongruenz mit der überlegenen Sensitivität – ein höherer Punktschätzer für

den **NPW** beim iFOBT als beim gFOBT (in 4 Fällen signifikant, in 7 Fällen nicht-signifikant¹⁸). Für alle untersuchten iFOBTs (außer bei G. Brenner (2010) und Graser (2009)) zeigt sich ein höherer oder ähnlich großer Punktschätzer für den **PPW** beim iFOBT im Vergleich zum gFOBT (in 9 Fällen höher, in 2 Fällen ähnlich groß); ein niedrigerer Punktschätzer wurde nicht beobachtet.

6.3.1.2 In den Studien beobachtete Sensitivitäten

Zusammenfassend zeigt sich in Tabelle 7 für **alle iFOBTs** (mit Ausnahme des FOB Gold® immunoturbidimetric latex assay (14 ng Hb/ml) [39]), dass sie eine **höhere Sensitivität** als der zum Vergleich herangezogene gFOBT besitzen.

Tabelle 7 zeigt ferner, dass die Sensitivität der iFOBTs **erheblich variiert**, sie liegt zwischen **10.2%** (RIDASCREEN® Hb/Hp (7.95 µg/g), 1 Stuhlprobe) [15] und **59.1%** (Bionexia® Hb/Hp Complex, 1 Stuhlprobe) [60].

Die Sensitivität der gFOBTs hingegen variiert zwischen den Studien nur wenig. Sie liegt für den Hemoccult® bzw. den Hemoccult® II zwischen 5.5% und 8.9%. Eine Ausnahme bildet die Studie von Graser (2009), in der für den Hemoccult®-Test eine Sensitivität von 20.2% beobachtet wurde. Der Test wurde in dieser Studie jedoch an 3 Stuhlproben angewendet, wodurch eine gewisse Erhöhung der Sensitivität zu erklären ist. Zudem weist diese Studie ein hohes Verzerrungspotential auf.

In der Studie von G. Brenner (2010) wurde als gFOBT der HemoCARE® angewendet. Für diesen wurde eine Sensitivität von 10.3% beobachtet. Diese hohe Sensitivität ist vermutlich dadurch bedingt, dass der HemoCARE® an 3 Stuhlproben angewendet wurde. Allerdings weist auch diese Studie ein hohes Verzerrungspotential auf.

6.3.1.3 In den Studien beobachtete Spezifitäten

Auch die Spezifität der iFOBTs **variiert erheblich**; sie liegt gemäß Tabelle 7 bei Anwendung auf 1 Stuhlprobe zwischen **58.8%** und **97.8%**, bei Anwendung auf 2 oder 3 Stuhlproben zwischen **89.1%** und **93.0%**.

Eine niedrige Spezifität geht mit einer hohen „**Abklärungsrate**“ (Anteil an Screening-Teilnehmern, die aufgrund eines positiven iFOBT-Befundes zur Abklärungs-Koloskopie überwiesen werden¹⁹) einher; eine hohe Spezifität geht mit einer niedrigen Abklärungsrate einher. Entsprechend **variieren** auch die Abklärungsraten zwischen den iFOBTs **erheblich**; sie liegen (siehe Tabelle 7) bei Anwendung auf 1 Stuhlprobe zwischen **4.9%** und **46.8%**, bei Anwendung auf 2 oder 3 Stuhlproben zwischen **8.4%** und **15.8%**.

¹⁸ Allerdings liegen die erforderlichen Daten zur Berechnung eines geeigneten statistischen Tests nicht vor; die obigen Aussagen zu signifikanten Unterschieden beziehen sich lediglich (in Analogie zu Abschnitt „Vorgehensweise“) auf den Vergleich der Konfidenzintervalle.

¹⁹ Siehe Spalte „P(T+)“ in Tabelle 7. Die in der Tabelle berichtete Positivitätsrate (P(T+)) wird hier mit dem Begriff „Abklärungsrate“ gleich gesetzt, da davon auszugehen ist, dass in der Routine alle Personen mit einem positiven iFOBT- (bzw. gFOBT-) Befund zur Abklärungs-Koloskopie überwiesen werden. In welchem Umfang die Abklärungs-Koloskopie tatsächlich in Anspruch genommen wird, bleibt hierbei unberücksichtigt.

Generell zeigt sich, dass iFOBTs mit einer hohen Sensitivität eine geringe Spezifität und iFOBTs mit einer hohen Spezifität eine geringe Sensitivität aufweisen.

Die Spezifität der gFOBTs variiert nur wenig; sie liegt (siehe Tabelle 7) bei Anwendung auf 1 Probe zwischen 95.2% und 95.9%, bei Anwendung auf 3 Proben zwischen 92.7% und 96.4%.

Die Abklärungsraten der gFOBTs (Anteil an Screening-Teilnehmern, die aufgrund eines positiven gFOBT-Befundes zur Abklärungs-Koloskopie überwiesen werden) variieren entsprechend ebenfalls nur wenig. Sie liegen bei Anwendung auf 1 Probe zwischen 4.7% und 5.0%, bei Anwendung auf 3 Proben zwischen 5.1% und 11.2%.

6.3.1.4 Fazit zur Testgüte

Zusammenfassend ergeben sich folgende Aussagen zur Testgüte:

- Alle in den eingeschlossenen Studien untersuchten iFOBTs (mit Ausnahme des FOB Gold® immunoturbidimetric latex assay (14 ng Hb/ml)) weisen eine überlegene Sensitivität gegenüber dem zum Vergleich herangezogenen gFOBT auf (siehe Tabelle 8, beachte dabei die Anzahlen der Stuhlproben).
- Gleichzeitig weisen 6 dieser 11 iFOBTs eine überlegene oder zumindest gleichwertige Spezifität gegenüber dem gFOBT auf (siehe Tabelle 8, beachte dabei die Anzahlen der Stuhlproben),
- die restlichen 5 iFOBTs weisen eine dem gFOBT unterlegene Spezifität auf (siehe Tabelle 8, beachte dabei die Anzahlen der Stuhlproben).
- Die Ergebnissicherheit dieser Aussagen ist durchweg hoch.
- Die Testgüte der verschiedenen iFOBTs variiert erheblich.
- Die stark variierende Testgüte der iFOBTs geht mit stark variierenden „Abklärungsraten“ (Anteil an Screening-Teilnehmern, die aufgrund eines positiven iFOBT-Befundes zur Abklärungs-Koloskopie überwiesen werden) einher.
- Die Testgüte der gFOBTs variiert nur wenig.

6.3.2 Ableitung von Aussagen zum Zusatznutzen aus den Testgüte-Ergebnissen

6.3.2.1 Aussagen zum Zusatznutzen

Aus den in Abschnitt 6.3.1.1 erarbeiteten Ergebnissen zum Vergleich von iFOBT und gFOBT hinsichtlich der Testgüte werden nachfolgend Aussagen zum patientenrelevanten Nutzen abgeleitet. Dabei wird die in Abschnitt 5.4 entwickelte und in Tabelle 4 zusammengefasste Systematik verwendet.

Hier und im Folgenden wird der Begriff „Nutzen“ bzw. „Zusatznutzen“ so verwendet, dass er eine Bilanzierung von Nutzen- und Schadenaspekten umfasst.

Die in Tabelle 8 zusammengefassten Ergebnisse zum Testgüte-Vergleich zeigen, dass alle in den eingeschlossenen Studien verwendeten iFOBTs entweder

- Fall 5 (überlegene Sensitivität und überlegene Spezifität) oder
- Fall 1 (überlegene Sensitivität und gleichwertige Spezifität) oder
- Fall 3 (überlegene Sensitivität und unterlegene Spezifität)

zugeordnet werden können²⁰. Gemäß Tabelle 4 (Seite 27) ergibt sich für jeden der 3 Fälle ein **überlegener Nutzen** des iFOBT gegenüber dem gFOBT.

Wie in Abschnitt 5.4 erläutert, ist die Bilanzierung eines überlegenen Nutzens im **Fall 3** eine Ermessensfrage, die besonders dann, wenn das Ausmaß der Überlegenheit der Sensitivität eher gering und gleichzeitig das Ausmaß der Unterlegenheit der Spezifität eher groß ist, auch anders entschieden werden kann. Deshalb wurden die entsprechenden Testgüte-Ergebnisse daraufhin überprüft, ob eine Revidierung dieser Bilanzierung erforderlich ist. Alle 5 in Tabelle 8 unter „überlegene Sensitivität und unterlegene Spezifität“ aufgeführten iFOBT besitzen eine *erheblich* größere Sensitivität als der in der Studie (Hundt 2009) verwendete gFOBT. Aus diesem Grund erscheint die Bilanzierung eines überlegenen Nutzens dieser iFOBTs gegenüber dem gFOBT weiterhin gerechtfertigt und sinnvoll.

Die **Ergebnissicherheit der Aussagen zum Nutzen** des iFOBT im Vergleich zum gFOBT kann, wie auf Seite 27 erläutert, günstigstenfalls als „Hinweis“ bewertet werden, da die Nutzen-Aussagen *nur indirekt* aus den Ergebnissen zum Testgüte-Vergleich abgeleitet wurden. Da alle zugrundeliegenden Aussagen zum Testgüte-Vergleich eine hohe Ergebnissicherheit besitzen (siehe Tabelle 8), werden die Nutzen-Aussagen als „Hinweise“ bewertet.

Somit ergeben sich im Überblick diese Nutzen-Aussagen:

²⁰ Lediglich der FOB Gold immunoturbidimetric latex assay (14 ngHb/ml) kann keinem der 9 Fälle aus Tabelle 4 zugeordnet werden, da (siehe Abschnitt 6.3.1.1) weder hinsichtlich der Sensitivität noch hinsichtlich der Spezifität ein Vorteil, ein Nachteil oder eine Gleichwertigkeit gegenüber dem gFOBT gezeigt werden konnte.

Tabelle 9: Patientenrelevanter Nutzen der iFOBTs

Fall*	Studie	Test# (Anzahl verwendeter Stuhlproben**; Angabe, ob qualitativer oder quanti- tativer iFOBT)	Aussage zum Nutzen	
1	Park 2010 [102]	OC-SENSOR® (≥ 75 ng/ml) (3 Stuhlproben; quantitativer iFOBT)	<p>Hinweis auf überlegenen Nutzen der Anwendung des iFOBT an 3 Stuhlproben** gegenüber der Anwendung eines gFOBT an 3 Stuhlproben**</p> <p>Hinweis auf überlegenen Nutzen der Anwendung des iFOBT an 1 Stuhlprobe gegenüber der Anwendung eines gFOBT an 1 Stuhlprobe</p>	
1	Park 2010 [102]	OC-SENSOR® (≥ 100 ng/ml) (3 Stuhlproben; quantitativer iFOBT)		
1	Hundt 2009 [60]	ImmoCARE-C® (1 Stuhlprobe; qualitativer iFOBT)		
3	Hundt 2009 [60]	Bionexia® FOB Plus (1 Stuhlprobe; qualitativer iFOBT)		
3	Hundt 2009 [60]	PreventID® CC (1 Stuhlprobe; qualitativer iFOBT)		
3	Hundt 2009 [60]	FOB advanced® (1 Stuhlprobe; qualitativer iFOBT)		
3	Hundt 2009 [60]	QuickVue® iFOB (1 Stuhlprobe; qualitativer iFOBT)		
3	Hundt 2009 [60]	Bionexia® Hb/Hp Complex (1 Stuhlprobe; qualitativer iFOBT)		
5	Brenner 2013 [15]	RIDASCREEN® Hb (24.5 µg/g) (1 Stuhlprobe; quantitativer iFOBT)		
5	Brenner 2013 [15]	RIDASCREEN® Hb/Hp (7.95 µg/g) (1 Stuhlprobe; quantitativer iFOBT)		
5	Brenner 2013 [15]	OC-SENSOR® (6.1 µg/g) (1 Stuhlprobe; quantitativer iFOBT)		
Nicht zuzuordnen	G. Brenner 2010 [12]	ImmoCARE-C® (3 Stuhlproben; qualitativer iFOBT)		keine Aussage möglich
Nicht zuzuordnen	Graser 2009 [39]	FOB Gold® immunoturbidimetric latex assay (14 ng Hb/ml) (3 Stuhlproben; quantitativer iFOBT)		keine Aussage möglich

* Fall 1 = überlegene Sensitivität und gleichwertige Spezifität

Fall 3 = überlegene Sensitivität und unterlegene Spezifität

Fall 5 = überlegene Sensitivität und überlegene Spezifität

Qualitative iFOBTs sind in roter Schrift, quantitative iFOBTs in blauer Schrift dargestellt.

** Gemeint ist die Anzahl der Stuhlgänge, aus denen Proben genommen werden.

Bei den in Tabelle 9 festgestellten Hinweisen auf einen überlegenen Nutzen ist zu berücksichtigen, dass die **Anwendbarkeit** / Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Routine-situation dadurch **eingeschränkt** sein kann, dass in den Studien **nur eine Screeningrunde** evaluiert wurde, wohingegen in der Routine regelmäßige Testungen (z.B. alle 2 Jahre) vorgesehen sind, siehe auch Abschnitt 6.2 (Absatz „Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Routinesituation“) und Kapitel 7. Auch die (implizite) Verknüpfung der Testgüte-

Ergebnisse (iFOBT vs gFOBT) mit den Ergebnissen der RCTs zum Nutzen des gFOBT-basierten Screenings (im Vergleich zu einem Vorgehen ohne Screening) wird dadurch eingeschränkt, dass in den Testgüte-Studien nur eine Screeningrunde betrachtet wurde, wohingegen in den RCTs mehrere Screeningrunden betrachtet wurden.

Bei den Nutzen-Aussagen für die *qualitativen* iFOBTs ist ferner zu berücksichtigen, dass die Anwendbarkeit / Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Routinesituation dadurch eingeschränkt sein kann, dass in den Studien die iFOBT-Auswertung im **Zentrallabor** erfolgte, wohingegen für die Routine die Auswertung in der Arztpraxis naheliegender erscheint, siehe auch Abschnitt 6.2 (Absatz „Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Routinesituation“) und Kapitel 7.

Bei allen Nutzen-Aussagen in Tabelle 9 ist zu beachten, dass in den zugrundeliegenden Studien den Hersteller-Vorgaben zur **Kühlung** der Proben für die iFOBTs gefolgt wurde, siehe auch Abschnitt 6.2 (Absatz „Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Routinesituation“) und Kapitel 7.

6.3.2.2 Auswahl optimaler iFOBTs (Szenarien)

Die Ergebnisse zeigen, dass sich für eine Reihe von iFOBTs Hinweise auf einen überlegenen Nutzen im Vergleich zum gFOBT ergeben. Gleichzeitig zeigen die Ergebnisse, dass diese iFOBTs sich hinsichtlich ihrer Sensitivität und Spezifität zum Teil stark voneinander unterscheiden. Dabei ist festzustellen, dass iFOBTs mit einer höheren Sensitivität eine niedrigere Spezifität und umgekehrt iFOBTs mit einer niedrigeren Sensitivität eine höhere Spezifität aufweisen. Einen iFOBT, der sich sowohl durch eine hohe Sensitivität als auch eine hohe Spezifität von den anderen iFOBTs unterscheidet, konnte nicht identifiziert werden.

Welche der iFOBTs, für die ein Hinweis auf einen überlegenen Nutzen im Vergleich zum gFOBT abgeleitet wurde, für den Einsatz in einem Darmkrebs-Screening-Programm eingesetzt werden sollten, hängt davon ab, in welchem **Ausmaß** man bereit ist, falsch-negative und falsch-positive Befunde zu akzeptieren. Hierbei ist also insbesondere gegeneinander abzuwägen,

- in welchem Ausmaß das Übersehen von Personen mit kolorektalem Adenom oder Karzinom und damit ein verzögerter Therapiebeginn oder das Verpassen der Möglichkeit einer einfachen Polyp-/Adenomektomie in Kauf genommen werden kann, und
- in welchem Ausmaß unnötige Abklärungskoloskopien (mit den damit verbundenen Risiken und Ängsten) in Kauf genommen werden können.

Diese Abwägung kann nicht im Rahmen dieses Gutachtens vorgenommen werden, vielmehr erscheint es sinnvoll, diese Abwägung unter Einbeziehung von Patientenvertretern zu erarbeiten.

Im Folgenden werden – im Sinne exemplarischer Szenarien – vier denkbare und durchaus realistisch erscheinende Ergebnisse eines solchen Abwägungsprozesses diskutiert. Die in den Szenarien jeweils unterschiedlichen Anforderungen an einen iFOBT resultieren in der Empfehlung jeweils anderer iFOBTs.

Qualitative iFOBTs werden wieder in roter Schrift, quantitative iFOBTs in blauer Schrift dargestellt.

Szenario 1:

Die Häufigkeit von Abklärungskoloskopien beim Darmkrebscreening mit einem iFOBT soll sich im Vergleich zu einem Screening mit gFOBT nicht wesentlich erhöhen. Die Sensitivität soll unter dieser Prämisse aber optimiert werden.

Die iFOBTs, die diese Vorgabe erfüllen, sind (vgl. Tabelle 7):

- RIDASCREEN® Hb (Cut-off- 24.5 µg/g, 1 Stuhlprobe),
- RIDASCREEN® Hb/Hp (Cut-off 7.95 µg/g, 1 Stuhlprobe),
- OC-SENSOR® (Cut-off 6.1 µg/g, 1 Stuhlprobe) und
- ImmoCARE-C® (1 Stuhlprobe).

Szenario 2:

Die Vorgabe der S-3 Leitlinie (Spezifität $\geq 90\%$) soll erfüllt sein und unter dieser Bedingung soll die Sensitivität optimiert werden.

Die iFOBTs, die diese Vorgabe am besten erfüllen, sind (vgl. Tabelle 7):

- OC-SENSOR® (Cut-off 75 ng/ml, 3 Stuhlproben) und
- FOB advanced® (1 Stuhlprobe).

Szenario 3:

Auf Grund von Patientenpräferenzen oder aus Kapazitäts- oder Kostengründen soll das iFOBT-basierte Screening eine bestimmte Häufigkeit von Abklärungskoloskopien nicht überschreiten (z.B. 25%). Unter dieser Bedingung soll die Sensitivität optimiert werden.

Die iFOBTs, die diese Vorgabe am besten erfüllen, sind (vgl. Tabelle 7):

- Bionexia® FOB Plus (1 Stuhlprobe) und
- PreventID® CC (1 Stuhlprobe).

Szenario 4:

Aus organisatorischen Gründen und aufgrund praktischer Abwägungen soll auf jeden Fall ein qualitativer iFOBT ausgewählt werden.

Um aus der Gruppe der qualitativen iFOBT einen geeigneten auszuwählen, können dieselben Anforderungen gestellt werden, die bereits in den ersten 3 Szenarien benannt wurden:

- 1) Die Häufigkeit von Abklärungskoloskopien beim Darmkrebsscreening mit einem iFOBT soll sich im Vergleich zu einem Screening mit gFOBT nicht wesentlich erhöhen. Die Sensitivität soll unter dieser Prämisse aber optimiert werden.

Der qualitative iFOBT, der diese Vorgabe erfüllt, ist (vgl. Tabelle 7):

- immoCARE-C® (1 Stuhlprobe).

- 2) Die Vorgabe der S-3 Leitlinie (Spezifität $\geq 90\%$) soll erfüllt sein und unter dieser Bedingung soll die Sensitivität optimiert werden.

Der qualitative iFOBT, der diese Vorgabe erfüllt, ist (vgl. Tabelle 7):

- FOB advanced® (1 Stuhlprobe).

- 3) Auf Grund von Patientenpräferenzen oder aus Kapazitäts- oder Kostengründen soll das iFOBT-basierte Screening eine bestimmte Häufigkeit von Abklärungskoloskopien nicht überschreiten (z.B. 25%). Unter dieser Bedingung soll die Sensitivität optimiert werden.

Die qualitativen iFOBTs, die diese Vorgabe am besten erfüllen, sind (vgl. Tabelle 7):

- Bionexia® FOB Plus (1 Stuhlprobe) und
- PreventID® CC (1 Stuhlprobe).

Weitere Szenarien sind denkbar, in denen möglicherweise andere iFOBTs die Vorgaben am besten erfüllen.

6.3.2.3 Plausibilisierung der getroffenen Annahme, dass gFOBT und iFOBT strukturell dieselben Patienten identifizieren

Wie auf Seite 22 beschrieben, wird in diesem Gutachten die Annahme getroffen, dass gFOBT und iFOBT strukturell dieselben Patienten als krank identifizieren, die deshalb auch in gleichem Maß von einer Abklärungskoloskopie und ggf. weiteren therapeutischen Maßnahmen profitieren. Diese Annahme ist wesentlich für die Ableitung der Nutzen-Aussagen aus den Testgüte-Ergebnissen (siehe Abschnitt 5.3 und 5.4).

In den eingeschlossenen Publikationen wurde nach Ergebnissen gesucht, die dabei helfen können, die Plausibilität dieser Annahme besser einzuschätzen. Da es sich bei den eingeschlossenen Publikationen um Testgüte-Studien handelt, sind natürlich keine Daten dazu, in welchem Maße Patienten von den therapeutischen Maßnahmen profitieren, zu erwarten. Vielmehr wurde nach Daten gesucht, die die Annahme (*) von Seite 22 plausibilisieren oder widerlegen können. In einer der 7 Publikationen (G. Brenner (2010)) sind Daten verfügbar, die zeigen, bei wie vielen Patienten iFOBT und gFOBT übereinstimmende oder sich widersprechende Befunde lieferten. Diese Daten sind in Tabelle 10 dargestellt:

Tabelle 10: Ergebnisse zu konkordanten und diskordanten Befunden aus Brenner [12]

	Für die Kranken*	
	gFOBT+	gFOBT-
iFOBT+	10	9
iFOBT-	5	122

* Personen mit der Zielerkrankung

	Für die Gesunden*	
	gFOBT+	gFOBT-
iFOBT+	11	24
iFOBT-	7	458

* Personen ohne die Zielerkrankung

Hieraus ergibt sich:

- Die Übereinstimmungsrate bei den Kranken beträgt 90% (132/146).
- Die Übereinstimmungsrate bei den Gesunden beträgt 94% (469/500).

Die Daten zeigen, dass gFOBT und iFOBT sowohl bei kranken als auch bei gesunden Screeningteilnehmern größtenteils übereinstimmende Ergebnisse erzielen. Die Annahme, dass gFOBT und iFOBT strukturell dieselben Patienten als krank identifizieren, erscheint angesichts der insgesamt akzeptablen Übereinstimmungsraten und angesichts der hohen medizinischen Plausibilität dieser Annahme (siehe Abschnitt 5.3) weiterhin vertretbar.

Bemerkung: Wie oben erläutert, werden nur in einer der 7 eingeschlossenen Studienpublikationen Ergebnisse zu diskordanten und konkordanten Befunden von iFOBT und gFOBT berichtet. Grundsätzlich ist aber zu erwarten, dass es den Autoren aller eingeschlossenen Studienpublikationen möglich ist, bei Bedarf Ergebnisse zu diskordanten und konkordanten Befunden vorzulegen.

6.4 Ergebnisse laufender und geplanter Studien

Wie in Abschnitt 6.1.2 beschrieben, wurden keine laufenden oder geplanten Studien, die die Einschlusskriterien des Gutachtens erfüllen, identifiziert.

7 Diskussion

Zur Beantwortung der Frage, ob die iFOBTs den gFOBTs als Primärscreeningtest auf kolorektales Karzinom in einer Screeningpopulation überlegen sind, wurden 7 Publikationen identifiziert. In diesen werden ausschließlich Testgüte-Studien beschrieben; eine Studie zum patientenrelevanten Nutzen und Schaden wurde nicht identifiziert.

Die Ergebnisse der eingeschlossenen Testgüte-Studien (siehe Tabelle 8) zeigen, dass 3 iFOBTs im Vergleich mit einem gFOBT sowohl eine bessere Sensitivität als auch eine bessere Spezifität aufweisen. Für 3 weitere iFOBTs konnte eine bessere Sensitivität bei vergleichbarer Spezifität gezeigt werden. Für weitere 5 iFOBTs wurde im Vergleich zum gFOBT eine bessere Sensitivität bei niedrigerer Spezifität festgestellt; hierbei steht der niedrigeren Spezifität jedoch eine erheblich verbesserte Sensitivität gegenüber. Diese Aussagen beziehen sich durchweg auf unterschiedliche iFOBTs (bzw. unterschiedliche Cut-offs), insgesamt also auf 11 iFOBTs. Die Aussagen besitzen durchweg eine hohe Ergebnissicherheit.

Da in allen Studien nur die diagnostische Güte der Stuhltests und keine patientenrelevanten Endpunkte untersucht wurden, lässt sich aus den Ergebnissen für alle 11 iFOBTs lediglich ein Hinweis auf einen überlegenen Nutzen²¹ des iFOBT-basierten Screenings gegenüber einem gFOBT-basierten Screening ableiten (siehe Tabelle 9).

Diese Aussage gilt allerdings, ebenso wie die Aussagen zur Testgüte, nur für die 11 in den Studien verwendeten iFOBTs mit dem dort verwendeten Cut-off (bei quantitativen Tests) und mit der dort verwendeten Anzahl getesteter Stuhlproben. Aus den Ergebnissen kann nicht auf eine Überlegenheit der iFOBTs mit anderen Cut-offs (bei quantitativen Tests) oder mit anderen Anzahlen zu testender Stuhlproben geschlossen werden.

Zu beachten ist, dass in keiner der hier eingeschlossenen Studien die Testung **eines** Stuhlganges mit iFOBT mit der Testung **dreier** Stuhlgänge mit gFOBT verglichen wurde. Aus den Studienergebnissen kann deshalb nicht abgeleitet werden, ob ein iFOBT, der nur einen Stuhlgang untersucht, einem gFOBT, der 3 Stuhlgänge untersucht, überlegen ist. Die hier identifizierten Studien, aus denen Nutzensaussagen abgeleitet werden konnten²², verglichen immer die gleiche Anzahl an Stuhlgängen (1 Probe gFOBT vs 1 Probe iFOBT oder 3 Proben gFOBT vs 3 Proben iFOBT). Siehe hierzu auch weiter unten den Abschnitt „Anzahl der Stuhlproben, Ernährungs- und Medikamentenrestriktionen“.

Welcher der 11 iFOBTs, für die ein Hinweis auf einen Zusatznutzen gegenüber einem gFOBT festgestellt wurde, tatsächlich für das Darmkrebs-Screening eingesetzt werden soll, ist aus den Ergebnissen und der jeweils ermittelten Testgüte nicht direkt abzuleiten. Um eine solche Entscheidung zu treffen, muss zunächst geklärt werden, welche Anforderungen an Sensitivität und Spezifität eines iFOBTs gestellt werden und welche maximale Rate an Abklärungskoloskopien akzeptiert wird. Eine solche Entscheidung kann im Rahmen dieses Gutachtens allerdings nicht getroffen werden und sollte an geeigneter Stelle möglichst unter Einbeziehung von Experten und Patientenvertretern beraten werden.

²¹ Der Begriff „Nutzen“ umfasst hier eine Bilanzierung von Nutzen- und Schadenaspekten

²² Laut Kapitel 6.3.1.1 zählt hierzu nicht die Studie von Graser (2009), die als einzige Studie eine ungleiche Anzahl an Stuhlgängen verglichen hat, nämlich den gFOBT an 3 Proben vs iFOBT an 2 Proben.

In Abschnitt 6.3.2.2 werden exemplarisch verschiedene mögliche Anforderungen, die an einen iFOBT gestellt werden könnten, dargestellt. Je nach Anforderung variieren die iFOBTs, die diese am besten erfüllen und deshalb für ein Darmkrebs-Screening-Programm empfohlen würden.

Im Folgenden wird auf verschiedene Aspekte der Ausgestaltung des Darmkrebs-Screening-Programmes eingegangen.

Screeningintervall und Altersgrenze

Grundsätzlich kann das Nutzen-/Risikoverhältnis der Darmkrebs-Früherkennung bei Wahl unterschiedlicher Screeningintervalle differieren. Hinsichtlich der Altersgrenze wird diskutiert, ob die in der Krebsfrüherkennungs-Richtlinie des G-BA festgelegte Grenze ≥ 50 Jahre gesenkt werden sollte.

Wie im Kapitel „Hintergrund“ beschrieben, ist eine Evaluation von Screeningintervallen und Altersgrenzen bei der Darmkrebs-Früherkennung nicht Gegenstand des vorliegenden Gutachtens. Vielmehr wurde davon ausgegangen, dass die im derzeitigen Früherkennungsprogramm festgelegten Screeningintervalle und Altersgrenzen beibehalten werden.

Festzustellen ist darüber hinaus, dass - unter der Prämisse der im Gutachten gewählten Einschlusskriterien - zu diesen Themen aus der Literatur keine Aussagen abgeleitet werden können. Eine Gegenüberstellung und Evaluation unterschiedlicher Screeningintervalle lässt sich mit den identifizierten Studien nicht durchführen, da alle Studien jeweils nur eine Screeningrunde beobachteten. Bezüglich der Altersgrenze wurde in den Einschlusskriterien des vorliegenden Gutachtens zwar gemäß Krebsfrüherkennungs-Richtlinie des G-BA nur die Altersgruppe ≥ 50 Jahre berücksichtigt, es fanden sich bei der Auswahl der relevanten Publikationen jedoch keine Studien, die alleine wegen Nicht-Erfüllung der Altersgrenze von ≥ 50 Jahre ausgeschlossen wurden. Somit wären auch ohne das Einschlusskriterium „Altersgrenze“ keine Studien mit Ergebnissen für die Altersgruppe < 50 Jahre identifiziert worden.

Qualitative, quantitative und automatisierte Tests

Wie bereits im Abschnitt „Hintergrund“ beschrieben, bestehen zwischen den iFOBT Unterschiede bzgl. ihrer Funktionsweise und damit auch hinsichtlich einiger Testeigenschaften. Die folgende Liste stellt mögliche Vor- und Nachteile von qualitativen und quantitativen (inklusive automatisierten) Tests gegenüber. Dabei ist zu beachten, dass es sich bei einigen Punkten nur um postulierte Vor- bzw. Nachteile handelt, für die ein Nachweis fehlt. Inwiefern sie in der Versorgungsrealität tatsächlich relevant sind, ist diskutabel.

Tabelle 11: Liste möglicher Vor- und Nachteile der verschiedenen iFOBT (ohne Anspruch auf Vollständigkeit)

Qualitative iFOBT		Quantitative iFOBT		Automatisierte quantitative iFOBT	
Vorteile	Nachteile	Vorteile	Nachteile	Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none"> • preiswert? • unaufwändiger: Tests benötigen keine speziellen Analysegeräte, können vor Ort als Point-of-Care-Test durchgeführt werden, müssen nicht in ein Zentrallabor verschickt werden 	<ul style="list-style-type: none"> • keine Festlegbarkeit der Cut-offs durch den Nutzer • schwierigere Qualitätskontrolle (z.B. durch visuelle Erfassung, willkürliche Änderung der Cut-offs durch Hersteller) • nicht automatisierbar 	<ul style="list-style-type: none"> • numerische Werte erlauben Festlegung eines Cut-offs durch den Nutzer 	<ul style="list-style-type: none"> • aufwändiger: spezielle Analysegeräte erforderlich • Verschicken an ein Labor²³ -> aufwändiger, auch durch besondere logistische Anforderungen zur Einhaltung der Kühlkette bei iFOBT (s. unten, Abschnitt „Lagern, Kühlen, Abgabe/Verschicken der Stuhlproben“) 	<ul style="list-style-type: none"> • Vorteile der quantitativen Tests • gut geeignet für populationsbezogenes Screening infolge eines hohen Durchsatzes an Tests • zentralisierbar, dadurch besonders gut standardisierbar und reproduzierbar -> gut für Qualitätskontrolle • Automatisierung kann zu Reduktion an Personal und Kosten führen 	<ul style="list-style-type: none"> • Nachteile der quantitativen Tests • teuer?

In den meisten eingeschlossenen Studien wurden die qualitativen iFOBTs nicht vor Ort im Studienzentrum (Arztpraxis oder Krankenhaus) analysiert - obwohl ein Einsatz als Point-of-Care-Test grundsätzlich möglich gewesen wäre -, sondern in einem Zentrallabor (bei Graser (2009) und Hoepffner (2006) finden sich zum Ort der Auswertung keine oder keine genauen Angaben). Wie in Abschnitt 4.3 erläutert, werden bei qualitativen Tests besondere Anforderungen an den Auswerter und die Auswertungsbedingungen gestellt. Diese Anforderungen gelten unabhängig davon, ob der Auswertungsort eine Arztpraxis oder ein spezielles Labor ist. Ob sie jedoch in der Arztpraxis in der gleichen Weise erfüllt werden können wie im Zentrallabor, ist nicht ganz sicher. Deshalb besteht eine kleine Unsicherheit darüber, ob die Studienergebnisse tatsächlich auch auf ein Setting übertragen werden können, in dem qualitative iFOBTs in einer Arztpraxis analysiert werden. Auf ein Setting, in dem qualitative iFOBT vom Patienten zu Hause ausgewertet werden, werden die Studienergebnisse hingegen als nicht übertragbar bewertet.

Empfehlungen zur Auswahl des Testverfahrens

Die EU-Leitlinie zur Qualitätssicherung beim Screening und der Diagnose des kolorektalen Karzinoms [129] stellt dar, welche Eigenschaften man sich für einen idealen biochemischen Test für ein Populations-Screening auf kolorektales Karzinom wünschen würde: Der Test müsste einen Biomarker verwenden, der spezifisch und sensitiv für ein Karzinom und auch seine Vorstufen ist, bei dem eine einfach zu gewinnende Stuhlprobe sicher und preiswert zu

²³ Bei Bedarf wäre zu klären, ob Analysegeräte für quantitative Tests auch in Arztpraxen aufgestellt werden können. In diesem Fall müssten die Stuhlproben nicht unbedingt verschickt werden, sondern könnten von den Patienten direkt in der Praxis abgegeben werden.

einem zentralisierten Labor für eine akkurate, reproduzierbare und preiswerte automatisierte Analyse transportiert werden kann.

Da der ideale Test naturgemäß in der Praxis nicht existiert, muss zwischen den Vor- und Nachteilen der unterschiedlichen Verfahren abgewogen werden. Eine Gegenüberstellung für die iFOBT gibt die oben stehende Liste.

Laut EU-Leitlinie [129] kann bei der Abwägung, trotz der Vorteile der iFOBTs, für bestimmte Szenarien grundsätzlich auch der gFOBT als geeignet erscheinen, denn er ist erprobt und kann sich im Hinblick auf die lokalen Arbeitskosten, das System der Test-Kit-Verteilung und -Sammlung und die herabgesetzte Probenstabilität bei iFOBTs als praktikabler und preiswerter als der iFOBT erweisen.

Lagern, Kühlen, Abgabe/Verschicken der Stuhlproben

Was die Lagerung und Kühlung der gFOBTs und iFOBTs betrifft, so unterscheiden sie sich im Wesentlichen dadurch, dass Stuhlproben bei den gFOBTs bei Raumtemperatur bis zu 14 Tage lang haltbar sind, während Stuhlproben bei den iFOBTs die meiste Zeit gekühlt gelagert werden müssen. Manche iFOBTs erlauben eine Lagerung der Stuhlprobe bei Raumtemperatur bis zu 3 Tagen. Gekühlt lassen viele iFOBTs eine Lagerung der Stuhlproben für ca. 1 Woche zu. Bei manchen iFOBTs müssen die Stuhlproben sogar, wenn sie nicht zeitnah verarbeitet werden, eingefroren werden.

Von den Herstellern verschiedener Stuhltests angegebene Details zur Lagerung und Kühlung finden sich in der Tabelle in Abschnitt 9.4. In der Tabelle sind auch Informationen der Hersteller zur Abgabe bzw. zum Verschicken an die auswertende Stelle dargestellt.

In den meisten Studien wurde die Herstellervorgabe, dass die Stuhlproben bis zur Auswertung mit dem iFOBT nicht bei Raumtemperatur, sondern mindestens gekühlt gelagert werden sollten, umgesetzt (nur in der Studie von G. Brenner (2010) wurden die Stuhlproben nicht gekühlt, sondern bei Raumtemperatur gelagert²⁴).

Inwiefern eine gekühlte Lagerung der Proben bis zur Auswertung in einem bevölkerungsbezogenen Screening umgesetzt werden soll / kann, ist zu diskutieren. Bei einer Entscheidung für eine gekühlte Lagerung ist zu berücksichtigen, wie die Einhaltung der Kühlkette beim Transport/Versand gewährleistet werden kann.

In den Studien von Hundt (2009), Brenner (2013), Brenner (2010) und Graser (2009) wurden die Stuhlproben nicht nur gekühlt, sondern gleich nach Probennahme gefroren. Von den Autoren der Studien wird diskutiert, dass das sofortige Einfrieren nicht der Standard-Praxis entspricht. Brenner (2013) hält eine Übertragbarkeit auf die Standard-Praxis aber für gegeben, da die ermittelten Sensitivitäten ähnlich seien wie in Studien, in denen Standardprozeduren bei Stuhlprobenentnahmen angewendet wurden. Bei Hundt (2009) zeigten Sensitivitätsanalysen keinen Unterschied in den Ergebnissen zwischen der Gruppe mit gefrorenen Stuhlproben und der Gruppe, die entgegen dem Studienprotokoll die Stuhlproben nicht gefroren hatte bzw. keine Dokumentation der Lagerungsbedingungen aufwies.

²⁴ Laut Abschnitt 6.3.1.1 kann in der Studie von G. Brenner (2010) aus dem Testgüte-Vergleich keine Nutzensaussage abgeleitet werden. Ein möglicher Einfluss der Lagerung bei Raumtemperatur auf die Testgüte des iFOBT in dieser Studie hat also keine Auswirkungen auf das Endergebnis des Gutachtens.

Anzahl der Stuhlproben, Ernährungs- und Medikamentenrestriktionen

Wie in Abschnitt 4.2 dargestellt, wurde für iFOBTs in randomisierten Studien gezeigt, dass bei ihrer Anwendung eine bessere **Teilnahmerate** am Screening (Anteil Personen, die den Stuhltest durchgeführt und ans Studienzentrum zur Auswertung zurückgesandt bzw. zurückgegeben haben, an allen zum Screening eingeladenen Personen) im Vergleich zu einem gFOBT erreicht werden kann. Begründet wird der Vorteil hinsichtlich der Teilnahmerate häufig damit, dass beim iFOBT im Gegensatz zum gFOBT keine Ernährungs-/Medikamentenrestriktionen eingehalten werden müssten und sich außerdem die Anzahl der Stuhlproben auch auf 1 oder 2 beschränken könne. Einschränkend stellt die EU-Leitlinie zur Qualitätssicherung beim Screening und der Diagnose des kolorektalen Karzinoms [129] hierzu fest, dass sich ein Vorteil von iFOBT bei der Compliance in randomisierten Studien zwar klar ergeben habe, dass der/die Haupteinflussfaktor/en allerdings Gegenstand der Spekulation bliebe/n. Auch der systematische Review von Vart et al. (2012) [153] stellt fest, dass die RCTs keine Schlussfolgerung über die Gründe der höheren Teilnahmerate erlauben.

Wie in Abschnitt 4.1 erwähnt, ist davon auszugehen, dass eine wiederholte Testung auf okkultes Blut im Stuhl wegen der Tatsache, dass kolorektale Karzinome und Adenome intermittierend bluten können, zu einer zuverlässigeren Erkennung dieser Läsionen führt. Dies trifft gleichermaßen auf gFOBTs und iFOBTs zu, da die Grundlage für beide Tests der Nachweis von Blut im Stuhl ist. In der Studie von Park (2010) konnte unter Anwendung der methodischen Vorgaben dieses Gutachtens für die Zielerkrankung „fortgeschrittene kolorektale Neoplasien“ (= fortgeschrittene Adenome oder Karzinome)²⁵ bestätigt werden, dass eine Erhöhung der **Anzahl der Stuhlproben** mit einer Erhöhung der Sensitivität einhergeht.

Da die im vorliegenden Gutachten adressierte Zielerkrankung „jegliche kolorektale Adenome und Karzinome“ ist und nicht „fortgeschrittene kolorektale Adenome und Karzinome“, konnte der Vergleich von 1, 2 oder 3 Stuhlproben des iFOBT mit 3 Proben des gFOBT aus der Studie von Park (2010) nicht als Studienergebnis für das Gutachten genutzt werden.

Die hier eingeschlossenen Studien, für die Nutzensaussagen abgeleitet werden konnten, verglichen eine analoge Anzahl an Stuhlproben für gFOBT und iFOBT: Entweder den gFOBT an 1 Probe vs iFOBT an 1 Probe oder den gFOBT an 3 Proben vs iFOBT an 3 Proben. 3 Proben des gFOBT versus 1 Probe des iFOBT wurden in den Studien nicht verglichen. So lassen sich keine Aussagen zum häufig propagierten Vorteil der iFOBTs treffen, dass 1 Stuhlprobe des iFOBT gegenüber 3 Proben des gFOBT ausreicht.

Die Begründung dafür, dass in der Studie von Brenner (2013) abweichend von den Herstellerangaben der gFOBT zusammen mit dem iFOBT nur 1-mal durchgeführt wurde, war, dass man dadurch eine ausreichende Patientenadhärenz erreichen wollte.

Klare Aussagen der Hersteller, welche Anzahl von Stuhlproben bei iFOBT zu verwenden ist, fehlen häufig (s. Tabelle zur Anzahl der Stuhlproben in Abschnitt 9.4). Teilweise fehlen diese Angaben in den Gebrauchsanweisungen ganz, teilweise werden mehrfache Stuhlproben empfohlen, nicht aber aufgrund vorliegender empirischer Daten, sondern wegen der Er-

²⁵ Für den Vergleich von 1, 2 oder 3 Stuhlproben des iFOBT mit 3 Proben des gFOBT lagen in der Studie von Park (2010) nur Daten für die Zielerkrankung „fortgeschrittene kolorektale Neoplasien“ vor; Ergebnisse für die im vorliegenden Gutachten adressierte Zielerkrankung „jegliche kolorektale Adenome und Karzinome“ konnten daher nicht berechnet werden.

kenntnis, dass das Risiko, intermittierende Blutungen zu übersehen, damit verringert werden könnte. Auch aus der Literatur ist abzuleiten, dass für den iFOBT kein einfaches und allgemeingültiges Verhältnis von Anzahl der Stuhlproben beim gFOBT zu Anzahl der Stuhlproben beim iFOBT etabliert ist. Dies spiegelt sich u.a. in der unterschiedlichen Anwendung von iFOBTs in verschiedenen Ländern wider: So werden in Japan und Australien in der Screening-Population routinemäßig jährlich 2 Stuhlproben gesammelt, in Italien alle 2 Jahre 1 Stuhlprobe [102]. Daraus folgt für die Durchführung von Studien, dass sich keine klaren Vorgaben, welches Verhältnis von Anzahl der Stuhlproben beim gFOBT zu Anzahl der Stuhlproben beim iFOBT zu wählen ist, ergeben. Was die eingeschlossenen Studien betrifft, so entschied man sich für ein Design mit einer analogen Anzahl an Stuhlproben für gFOBT und iFOBT wohl aus Praktikabilitätsgründen, damit die Patienten, die in den identifizierten Studien ja immer beide Tests anwendeten, sich nach einem einheitlichen Schema richten konnten.

Was die Ergebnisse und Empfehlungen des vorliegenden Gutachtens angeht, so ist, wie bereits dargestellt, zu beachten, dass sie ausschließlich für die 11 dargestellten iFOBTs mit der in den Studien verwendeten jeweiligen Anzahl von Stuhlproben (und mit dem dort verwendeten jeweiligen Cut-off) gelten.

Der Vergleich 1 Probe des gFOBT vs. 1 Probe des iFOBT ist von Interesse, wenn davon ausgegangen wird, dass in der Routine der gFOBT vielfach nicht, wie vorgesehen, an 3 Proben, sondern nur an 1 Probe durchgeführt wird.

Ernährungs- und Medikamentenrestriktionen für die gFOBTs sind in keiner der hier eingeschlossenen Studien durchgeführt worden (für die Studie von G. Brenner (2010) bleibt dies unklar), d.h. es wurden bei keiner der Studien die Empfehlungen der Hersteller für gFOBTs umgesetzt. Deshalb ist die Frage zu adressieren, ob die eingeschlossenen Testgüte-Studien (mit hoher Wahrscheinlichkeit) zu anderen Ergebnissen (iFOBT vs gFOBT) gekommen wären, wenn für die gFOBTs die Ernährungs- und Medikamentenrestriktionen gemäß Hersteller-Empfehlungen eingehalten worden wären.

In einem systematischen Review [76] wurden die empfohlenen Ernährungs-Einschränkungen, die seit der Einführung der FOBTs in den 1950er Jahren weitgehend unverändert geblieben seien, untersucht. Dabei zeigte sich bei Belastungs-Diäten, die eher in Fallserien als in RCTs untersucht wurden, dass Früchten und Gemüse mit hoher Peroxidaseaktivität keinen Einfluss auf das Testergebnis haben. Hingegen wurde festgestellt, dass Fleischprodukte, wenn sie in ausreichender Menge konsumiert werden, falsch-positive Ergebnisse auslösen können. Die Menge an konsumiertem Fleisch in den Belastungs-Diäten war jedoch deutlich höher als der durchschnittliche Verzehr der (kanadischen) Bevölkerung. Deshalb wurde in dem Review geschlussfolgert, dass keine Evidenz für die Empfehlung einer Ernährungs-Einschränkung vor Anwendung eines gFOBT vorliege.

Auch zur Einschränkung der Medikamenteneinnahme im Zusammenhang mit einem gFOBT-Screening findet sich eine aktuelle systematische Übersichtsarbeit [77]. Ihr Fazit ist, dass Forschung zu diesem Thema variabel und von generell schlechter Qualität sei und dass keine Studie die Effekte der Medikation auf die Sensitivität oder Spezifität adressiert habe. Überwiegend zeigten sich in der Literatur keine signifikanten Unterschiede in den

Positivitätsraten oder im positiven prädiktiven Wert (PPV) bei Patienten, die nichtsteroidale Antirheumatika (NSAID), gerinnungshemmende Medikamente oder Eisenzusätze einnehmen. Soweit aber von positiven Screening-Ergebnissen berichtet wurde, so sei der PPV hoch genug, um eine Nachfolgediagnostik bei diesen Patienten zu rechtfertigen. Zum potentiell falsch-negative Ergebnisse auslösenden Effekt der Ascorbinsäure (Vitamin C) schlussfolgern die Autoren, dass ein solcher Effekt bislang nicht in Screening-Populationen gezeigt worden sei, dass es aber trotzdem, solange nicht weitergehende Studien den Effekt auf die Sensitivität geklärt hätten, eine kluge Empfehlung zu sein scheint, mit hohen Dosen an Ascorbinsäure während eines FOBT-Screenings zurückzuhaltend zu sein.

Da die Ergebnisse der o.g. systematischen Reviews zu Ernährungs- und Medikamentenrestriktionen [76];[77] zeigen, dass in der Praxis eine Beeinflussung der Testgüteparameter durch eine gewöhnliche Ernährung und Medikamente - außer möglicherweise durch hohe Dosen Ascorbinsäure (Vitamin C) - nicht zu erwarten ist, wird im vorliegenden Gutachten davon ausgegangen, dass die Nichteinhaltung der Hersteller-Empfehlungen zu Ernährungs- und Medikamentenrestriktionen die Testgüte-Ergebnisse *nicht* beeinflusst.

8 Zusammenfassung und Fazit

Fragestellung:

Im vorliegenden Gutachten wurden der Nutzen und die Testgüte der immunologischen Stuhltests (iFOBT) im Vergleich zu den bisherigen Guajak-basierten Stuhltests (gFOBT) im Primärscreening auf Darmkrebs untersucht.

Hintergrund:

Immunologische Stuhltests detektieren durch immunochemische Prozesse Blut im Stuhl, das auf behandlungswürdige kolorektale Adenome und Karzinome hinweist. Dabei kann zwischen qualitativen und quantitativen Tests unterschieden werden. Die qualitativen Tests zeigen in Abhängigkeit von einem voreingestellten Grenzwert (Cut-off) für die Hämoglobinkonzentration durch das Sichtbarwerden einer farblichen Markierung ein positives Testergebnis an. Durch die relativ unaufwändige Auswertung eignen sie sich besonders als point-of-care Tests. Quantitative Tests liefern numerische Ergebnisse, die von der analysierenden Stelle dafür genutzt werden können, Cut-off-Grenzen selbst auszuwählen. Quantitative Tests lassen sich darüber hinaus automatisieren. Sie werden in der Regel in einem (Zentral)labor ausgewertet.

Durch die Hersteller der iFOBTs werden bei den verschiedenen Tests unterschiedliche Anforderungen an die Durchführung gestellt, die Merkmale wie die Anzahl der zu testenden Stuhlproben oder deren Kühlung und Lagerung betreffen.

Methodik:

Es wurde eine systematische Bewertung des Nutzens und des Schadens sowie der Testgüte der iFOBTs im Vergleich zu den gFOBTs auf der Basis von vergleichenden Nutzen-Studien (iFOBT-basiertes Screening vs gFOBT-basiertes Screening), soweit verfügbar, und auf der Basis von vergleichenden Testgüte-Studien (iFOBT vs gFOBT) an Screeningpopulationen durchgeführt.

Hier liegt eine besondere Situation vor, die es ermöglicht, auch (allein) auf der Basis von vergleichenden Testgüte-Studien Aussagen zum Zusatznutzen eines iFOBT-basierten Screenings gegenüber einem gFOBT-basierten Screening abzuleiten: Zum einen ist der Nutzen eines gFOBT-basierten Screenings durch mehrere RCT nachgewiesen. Zum anderen erscheint die Annahme, dass sich die von einem iFOBT entdeckten Kranken strukturell nicht von den von einem gFOBT entdeckten Kranken unterscheiden und deshalb im gleichen Maße von der Abklärungskoloskopie und den ggf. folgenden therapeutischen Maßnahmen profitieren, plausibel und gerechtfertigt, da iFOBT und gFOBT den selben Parameter, Blut im Stuhl, messen.

Datenlage:

Insgesamt konnten zum Vergleich des Einsatzes des iFOBT mit dem gFOBT beim Darmkrebscreening 7 Publikationen zu 5 Studien identifiziert werden, die den Einschlusskriterien entsprachen. Bei allen Studien handelt es sich um vergleichende Testgüte-Studien; Nutzen-

Studien konnten nicht identifiziert werden. Die Ergebnisse aus 5 dieser Publikationen konnten für die Bewertung genutzt werden.

Ergebnisse zur Testgüte:

Aus den eingeschlossenen Testgüte-Studien konnte für 11 iFOBTs²⁶ eine Aussage zu ihrer Testgüte im Vergleich zu einem gFOBT abgeleitet werden; alle Aussagen besitzen eine hohe Ergebnissicherheit:

- 3 iFOBTs sind dem gFOBT sowohl hinsichtlich der Sensitivität als auch hinsichtlich der Spezifität überlegen:
 - 1) die Anwendung des RIDASCREEN® Hb mit dem Cut-off 24.5 µg/g an 1 Stuhlprobe im Vergleich zur Anwendung eines gFOBT an 1 Stuhlprobe,
 - 2) die Anwendung des RIDASCREEN® Hb/Hp mit dem Cut-off 7.95 µg/g an 1 Stuhlprobe im Vergleich zur Anwendung eines gFOBT an 1 Stuhlprobe und
 - 3) die Anwendung des OC-SENSOR® mit dem Cut-off 6.1 µg/g an 1 Stuhlprobe im Vergleich zur Anwendung eines gFOBT an 1 Stuhlprobe.
- 3 iFOBTs sind dem gFOBT hinsichtlich der Sensitivität überlegen und hinsichtlich der Spezifität gleichwertig:
 - 4) die Anwendung des ImmoCARE-C® an 1 Stuhlprobe im Vergleich zur Anwendung eines gFOBT an 1 Stuhlprobe,
 - 5) die Anwendung des OC-SENSOR® mit dem Cut-off 75 ng/ml an Proben aus 3 Stuhlgängen im Vergleich zur Anwendung eines gFOBT an Proben aus 3 Stuhlgängen und
 - 6) die Anwendung des OC-SENSOR® mit dem Cut-off 100 ng/ml an Proben aus 3 Stuhlgängen im Vergleich zur Anwendung eines gFOBT an Proben aus 3 Stuhlgängen.
- 5 iFOBTs sind dem gFOBT hinsichtlich der Sensitivität überlegen und gleichzeitig hinsichtlich der Spezifität unterlegen; dabei steht der unterlegenen Spezifität jedoch eine erheblich verbesserte Sensitivität gegenüber. Dies betrifft:
 - 7) die Anwendung des Bionexia® FOB Plus an 1 Stuhlprobe im Vergleich zur Anwendung eines gFOBT an 1 Stuhlprobe,
 - 8) die Anwendung des PreventID® CC an 1 Stuhlprobe im Vergleich zur Anwendung eines gFOBT an 1 Stuhlprobe,
 - 9) die Anwendung des FOB advanced® an 1 Stuhlprobe im Vergleich zur Anwendung eines gFOBT an 1 Stuhlprobe,
 - 10) die Anwendung des QuickVue® iFOB an 1 Stuhlprobe im Vergleich zur Anwendung eines gFOBT an 1 Stuhlprobe und
 - 11) die Anwendung des Bionexia® Hb/Hp Complex an 1 Stuhlprobe im Vergleich zur Anwendung eines gFOBT an 1 Stuhlprobe.

²⁶ Qualitative iFOBTs sind in roter Schrift, quantitative iFOBTs in blauer Schrift dargestellt.

Diese Aussagen zur Testgüte gelten, ebenso wie die nachfolgenden Aussagen zum Nutzen, für die oben genannten iFOBT-Produkte mit dem dort genannten Cut-off (bei quantitativen Tests) und der dort genannten Anzahl von Stuhlproben.

Ergebnisse zum Nutzen:

Aus den Ergebnissen zur Testgüte wurden folgende Aussagen zum Nutzen abgeleitet:

Für die 11 oben aufgelisteten iFOBTs wurde ein Hinweis auf einen Zusatznutzen²⁷ eines iFOBT-basierten Screenings gegenüber einem gFOBT-basierten Screening festgestellt.

Hierbei ist zu berücksichtigen, dass die Anwendbarkeit der zugrundeliegenden Studienergebnisse auf die Routinesituation dadurch eingeschränkt sein könnte, dass **in den Studien nur eine Screeningrunde** untersucht wurde, wohingegen in der Routine wiederkehrende Testungen (z.B. alle 2 Jahre) vorgesehen sind. Auch die (implizite) Verknüpfung der Testgüte-Ergebnisse (iFOBT vs gFOBT) mit den Ergebnissen der RCTs zum Nutzen des gFOBT-basierten Screenings (im Vergleich zu einem Vorgehen ohne Screening) wird dadurch eingeschränkt, dass in den Testgüte-Studien nur eine Screeningrunde betrachtet wurde, wohingegen in den RCTs mehrere Screeningrunden betrachtet wurden.

Bei den qualitativen iFOBTs ist ferner zu berücksichtigen, dass die Anwendbarkeit der zugrundeliegenden Studienergebnisse auf die Routinesituation zusätzlich dadurch eingeschränkt sein könnte, dass **in den Studien die Testauswertung in einem Zentrallabor** erfolgte, wohingegen für die Routine die Testauswertung in der Arztpraxis naheliegender erscheint.

Zu beachten ist, dass in den zugrundeliegenden Testgüte-Studien den Hersteller-Vorgaben zur **Proben-Kühlung** für die iFOBT gefolgt wurde.

Fazit:

Trotz der genannten Einschränkungen ist der Ersatz des gFOBT durch einen geeigneten iFOBT (oder ggf. mehrere geeignete iFOBTs) als Primärscreening-Test im Darmkrebs-Screening zu empfehlen.

Hierfür kommen grundsätzlich die 11 oben genannten iFOBTs – also die iFOBTs, für die ein Hinweis auf einen überlegenen Nutzen gegenüber einem gFOBT festgestellt wurde – in Betracht. Da sich diese 11 iFOBTs hinsichtlich ihrer Sensitivität und ihrer Spezifität (und somit hinsichtlich der Rate an falsch-negativen und falsch-positiven Befunden) zum Teil stark voneinander unterscheiden, ist jedoch die sorgfältige Auswahl eines geeigneten iFOBT (oder ggf. mehrerer geeigneter iFOBTs) aus diesen 11 iFOBTs erforderlich. Die Grundlage dafür bilden die im Gutachten dargestellten Testgüte-Ergebnisse (Tabelle 7).

Für diesen Auswahlprozess sind weitere Überlegungen und Entscheidungen notwendig (z.B. hinsichtlich der Frage, ob eine Erhöhung der Häufigkeit von (unnötigen) Abklärungskoloskopien gegenüber dem gFOBT-basierten Screening zugunsten einer höheren

²⁷ Der Begriff „Zusatznutzen“ umfasst hier eine Bilanzierung von Nutzen- und Schadenaspekten.

Sensitivität akzeptiert wird, und welche Obergrenze dabei gerade noch akzeptabel ist, oder hinsichtlich der Frage, ob aus Praktikabilitäts- oder Akzeptanzgründen nur qualitative iFOBTs in Betracht kommen), **die nicht im Rahmen dieses Gutachtens getroffen werden können. Hierbei sollten möglichst Experten und Patientenvertreter eingebunden werden. Als Orientierung können die auf Seite 56 ff. dargestellten Szenarien dienen.**

9 Anhang

9.1 Recherche

Recherche in den „NHS CRD-Datenbanken“

Datum	04.09.13
Datenbank(en)	DARE, NHS EED, HTA (http://www.york.ac.uk/inst/crd/)
Anzahl potentiell relevanter Treffer	10

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	(ifobt OR i-fobt)	7
2	(fecal immunochemical test OR fecal immunochemical tests OR fecal immunochemical testing)	4
3	(faecal immunochemical test OR faecal immunochemical tests OR faecal immunochemical testing)	9
4	(immunochemical fecal occult blood test OR immunochemical fecal occult blood tests OR immunochemical fecal occult blood testing OR immunochemical faecal occult blood test OR immunochemical faecal occult blood tests OR immunochemical faecal occult blood testing OR immunochemical fecal blood test OR immunochemical fecal blood tests OR immunochemical fecal blood testing OR immunochemical faecal blood test OR immunochemical faecal blood tests OR immunochemical faecal blood testing)	12
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	26
6	MeSH DESCRIPTOR colorectal neoplasms EXPLODE ALL TREES	1092
7	MeSH DESCRIPTOR intestinal neoplasms EXPLODE ALL TREES	1104
8	(colorectal neoplasm*)	851
9	(intestinal neoplasm*)	7
10	(colorectal cancer OR CRC)	929
11	(colorectal tumor OR colorectal tumors OR colorectal tumour OR colorectal tumours)	17
12	(colon cancer)	159
13	(bowel cancer)	23
14	(polyp OR polyps OR polyposis)	245
15	(adenoma OR adenomas)	193
16	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	1498
17	#5 AND #16	26

Recherche bei HTA-Institutionen

Datum	04.09.13
Institutionen	KBV (http://www.kbv.de/) LBI (http://eprints.hta.lbg.ac.at/view/types/) MSAC (http://www.msac.gov.au/) HAS (http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_5443/english?cid=c_5443) CEDIT (http://cedit.aphp.fr/english/index_present.html) NCCHTA (http://www.ncchta.org) NHSQIS (http://www.nhshealthquality.org/) INESSS (http://www.inesss.qc.ca/?accueil) IHE (http://www.ihe.ca) CADTH (http://www.cadth.ca) CHSPR (http://www.chspr.ubc.ca/cgi-bin/pub) CTFPHC (http://www.ctfphc.org) PATH (http://www.path-hta.ca/Home.aspx) NZHTA (http://nzhta.chmeds.ac.nz/) SBU (http://www.sbu.se/en/) AHRQ (http://www.ahrq.gov) ICSI (http://www.icsi.org/) TEC (http://www.bcbs.com/) VA TAP (http://www.va.gov/vatap/publications.htm)
Anzahl potentiell relevanter Treffer	8

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	immunologischer stuhltest	0
2	ifobt OR i-fobt	9
3	immunochemical	3

Recherche in PubMed

Datum	03.09.13
Datenbank(en)	NLM PubMed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi)
Anzahl potentiell relevanter Treffer	435

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	ifobt OR i-fobt	98
2	fecal immunochemical test OR fecal immunochemical tests OR fecal immunochemical testing	345
3	faecal immunochemical test OR faecal immunochemical tests OR faecal immunochemical testing	254
4	immunochemical fecal occult blood test OR immunochemical fecal occult blood tests OR immunochemical fecal occult blood testing	277
5	immunochemical faecal occult blood test OR immunochemical faecal occult blood tests OR immunochemical faecal occult blood testing	203
6	immunochemical fecal blood test OR immunochemical fecal blood tests OR immunochemical fecal blood testing	285
7	immunochemical faecal blood test OR immunochemical faecal blood tests OR immunochemical faecal blood testing	210
8	(((((ifobt OR i-fobt)) OR (fecal immunochemical test OR fecal immunochemical tests OR fecal immunochemical testing)) OR (faecal immunochemical test OR faecal immunochemical tests OR faecal immunochemical testing)) OR (immunochemical fecal occult blood test OR immunochemical fecal occult blood tests OR immunochemical fecal occult blood testing)) OR (immunochemical faecal occult blood test OR immunochemical faecal occult blood tests OR immunochemical faecal occult blood testing)) OR (immunochemical fecal blood test OR immunochemical fecal blood tests OR immunochemical fecal blood testing)) OR (immunochemical faecal blood test OR immunochemical faecal blood tests OR immunochemical faecal blood testing)	510
9	colorectal neoplasms[mesh]	139641
10	intestinal neoplasms[mesh]	160603
11	colorectal neoplasm*[tiab]	990
12	intestinal neoplasm*[tiab]	156
13	colorectal cancer OR CRC	164329
14	colorectal tumor OR colorectal tumors OR colorectal tumour OR colorectal tumours	152204
15	colon cancer	103601
16	bowel cancer	182605
17	polyp OR polyps OR polyposis	44797
18	adenoma OR adenomas	103532
19	(((((colorectal neoplasms[mesh]) OR intestinal neoplasms[mesh]) OR colorectal neoplasm*[tiab]) OR intestinal neoplasm*[tiab]) OR (colorectal cancer OR CRC)) OR (colorectal tumor OR colorectal tumors OR colorectal tumour OR colorectal tumours)) OR colon cancer) OR bowel cancer) OR (polyp OR polyps OR polyposis)) OR (adenoma OR adenomas)	329954
20	(((((ifobt OR i-fobt)) OR (fecal immunochemical test OR fecal immunochemical tests OR fecal immunochemical testing)) OR (faecal immunochemical test OR faecal immunochemical tests OR faecal immunochemical testing)) OR (immunochemical fecal occult blood test OR immunochemical fecal occult blood tests OR immunochemical fecal occult blood testing)) OR (immunochemical faecal occult blood test OR immunochemical faecal occult blood tests OR immunochemical faecal occult blood testing)) OR (immunochemical fecal blood test OR immunochemical fecal blood tests OR immunochemical fecal blood testing)) OR (immunochemical faecal blood test OR immunochemical faecal blood tests OR immunochemical faecal blood testing)	470

	testing)) OR (immunochemical fecal occult blood test OR immunochemical fecal occult blood tests OR immunochemical fecal occult blood testing)) OR (immunochemical faecal occult blood test OR immunochemical faecal occult blood tests OR immunochemical faecal occult blood testing)) OR (immunochemical fecal blood test OR immunochemical fecal blood tests OR immunochemical fecal blood testing)) OR (immunochemical faecal blood test OR immunochemical faecal blood tests OR immunochemical faecal blood testing))) AND (((((((((colorectal neoplasms[mesh]) OR intestinal neoplasms[mesh]) OR colorectal neoplasm*[tiab]) OR intestinal neoplasm*[tiab]) OR (colorectal cancer OR CRC)) OR (colorectal tumor OR colorectal tumors OR colorectal tumour OR colorectal tumours)) OR colon cancer) OR bowel cancer) OR (polyp OR polyps OR polyposis)) OR (adenoma OR adenomas))	
21	animals[mesh] NOT humans[mesh]	3813922
22	((((((((((ifobt OR i-fobt)) OR (fecal immunochemical test OR fecal immunochemical tests OR fecal immunochemical testing)) OR (faecal immunochemical test OR faecal immunochemical tests OR faecal immunochemical testing)) OR (immunochemical fecal occult blood test OR immunochemical fecal occult blood tests OR immunochemical fecal occult blood testing)) OR (immunochemical faecal occult blood test OR immunochemical faecal occult blood tests OR immunochemical faecal occult blood testing)) OR (immunochemical fecal blood test OR immunochemical fecal blood tests OR immunochemical fecal blood testing)) OR (immunochemical faecal blood test OR immunochemical faecal blood tests OR immunochemical faecal blood testing))) AND (((((((((colorectal neoplasms[mesh]) OR intestinal neoplasms[mesh]) OR colorectal neoplasm*[tiab]) OR intestinal neoplasm*[tiab]) OR (colorectal cancer OR CRC)) OR (colorectal tumor OR colorectal tumors OR colorectal tumour OR colorectal tumours)) OR colon cancer) OR bowel cancer) OR (polyp OR polyps OR polyposis)) OR (adenoma OR adenomas)))) NOT ((animals[mesh]) NOT humans[mesh])	470
23	(#24) AND (("english"[Language] OR "german"[Language]))	435

Recherche in DIMDI (diverse Datenbanken)

Datum	05.09.13
Datenbank(en)	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR93), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR93), DAHTA-Datenbank (DAHTA), Health Technology Assessment Database (INAHTA), Embase (EM74), Embase Alert (EA08), SciSearch (IS74) (http://www.dimdi.de/dynamic/de/index.html)
Anzahl potentiell relevanter Treffer	267

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	CCTR93 CDSR93 DAHTA INAHTA ME66 EM74 EA08 IS74	80462840
2	FT=(ifobt ; i-fobt)	361
3	FT=(fecal immunochemical test ; fecal immunochemical tests ; fecal immunochemical testing)	532
4	FT=(faecal immunochemical test ; faecal immunochemical tests ; faecal immunochemical testing)	165
5	FT=(immunochemical fecal occult blood test ; immunochemical fecal occult blood tests ; immunochemical fecal occult blood testing ; immunochemical faecal occult blood test ; immunochemical faecal occult blood tests ; immunochemical faecal occult blood testing)	639
6	FT=(immunochemical fecal blood test ; immunochemical fecal blood tests ; immunochemical fecal blood testing ; immunochemical faecal blood test ; immunochemical faecal blood tests ; immunochemical faecal blood testing)	0
7	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6	1462
8	CT D colorectal neoplasms	155070
9	CT D intestinal neoplasms	397601
10	colorectal neoplasm*/(TI;AB)	3174
11	intestinal neoplasm*/(TI;AB)	402
12	FT=(colorectal cancer ; CRC)	249673
13	FT=(colorectal tumor ; colorectal tumors ; colorectal tumour ; colorectal tumours)	28863
14	FT=colon cancer	134229
15	FT=bowel cancer	5996
16	FT=(polyp ; polyyps ; polyposis)	135618
17	FT=(adenoma ; adenomas)	204069
18	8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17	787548
19	7 AND 18	1376
20	CT D animals	34233157
21	CT D humans	26665971
22	20 NOT 21	7567186
23	19 NOT 22	1375
24	23 AND LA=(ENGLISH; GERMAN)	1320
25	check duplicates: unique in s=24	684
26	25 NOT DT=(conference abstract)	494

Leitlinien Recherche

Datum	04.09.13
Datenbank(en)	<p>Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ)</p> <p>Zentralstelle der Deutschen Ärzteschaft zur Qualitätssicherung in der Medizin (Leitliniendatenbank der Ärztekammer)</p> <p>http://www.leitlinien.de/</p> <p>Arbeitsgemeinschaft der medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften (AWMF)</p> <p>http://www.awmf-online.de</p> <p>National Institute for Health and Clinical Excellence</p> <p>http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=61475</p> <p>Schottische Leitlinien</p> <p>http://www.show.scot.nhs.uk/sign/index.html</p> <p>Amerikanische Leitlinien (National Guideline Clearinghouse)</p> <p>http://www.guideline.gov</p> <p>Canadian Medical Association – CMA Infobase</p> <p>http://mdm.ca/cpgsnew/cpgs/index.asp</p> <p>New Zealand Guideline Group</p> <p>http://www.nzgg.org.nz/</p> <p>National Health and Medical Research Council</p> <p>http://www.health.gov.au/internet/wcms/publishing.nsf/Content/health-publicat.htm</p> <p>Australian Medical Association</p> <p>http://www.mja.com.au/public/guides/guides.html</p>
Anzahl potentiell relevanter Treffer	12

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	immunologischer stuhltest	0
2	ifobt	2
3	immunochemical	10

Recherche laufende Studien

Datum	06.09.13
Datenbank(en)	Clinical Trials (http://www.clinicaltrials.gov/) WHO ICTRP (http://apps.who.int/trialsearch/)
Anzahl Treffer	55

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	ifobt OR i-fobt OR "immunochemical fecal occult blood test*" OR "immunochemical faecal occult blood test"	62

ZusatzRecherche in den „NHS CRD-Datenbanken“

Datum	22.05.14
Datenbank(en)	DARE, NHS EED, HTA (http://www.york.ac.uk/inst/crd/)
Anzahl potentiell relevanter Treffer	1

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	MeSH DESCRIPTOR colorectal neoplasms EXPLODE ALL TREES	1256
2	MeSH DESCRIPTOR Intestinal Neoplasms EXPLODE ALL TREES	1270
3	(colorectal neoplasm*)	971
4	(intestinal neoplasm*)	8
5	(colorectal cancer OR CRC)	1018
6	(colorectal tumor OR colorectal tumors OR colorectal tumour OR colorectal tumours)	17
7	(colon cancer)	165
8	(bowel cancer)	16
9	(polyp OR polyps OR polyposis)	262
10	(adenoma OR adenomas)	206

11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	1680
12	(fecal immunological test OR fecal immunological tests OR fecal immunological testing)	0
13	(faecal immunological test OR faecal immunological tests OR faecal immunological testing)	0
14	(immunological fecal occult blood test OR immunological fecal occult blood tests OR immunological fecal occult blood testing)	0
15	(immunological faecal occult blood test OR immunological faecal occult blood tests OR immunological faecal occult blood testing)	3
16	(immunological fecal blood test OR immunological fecal blood tests OR immunological fecal blood testing)	0
17	(immunological faecal blood test OR immunological faecal blood tests OR immunological faecal blood testing)	0
18	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	3
19	#11 AND #18	3
20	(ifobt OR i-fobt)	7
21	(fecal immunochemical test OR fecal immunochemical tests OR fecal immunochemical testing)	6
22	(faecal immunochemical test OR faecal immunochemical tests OR faecal immunochemical testing)	10
23	(immunochemical fecal occult blood test OR immunochemical fecal occult blood tests OR immunochemical fecal occult blood testing)	7
24	(immunochemical faecal occult blood test OR immunochemical faecal occult blood tests OR immunochemical faecal occult blood testing)	7
25	(immunochemical fecal blood test OR immunochemical fecal blood tests OR immunochemical fecal blood testing)	0
26	(immunochemical faecal blood test OR immunochemical faecal blood tests OR immunochemical faecal blood testing)	0
27	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #25 OR #26	26
28	#11 AND #27	26
29	#19 NOT #28	2

ZusatzRecherche in PubMed

Datum	21.05.14
Datenbank(en)	NLM PubMed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi)
Anzahl potentiell relevanter Treffer	109

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	colorectal neoplasms[mesh]	145227
2	intestinal neoplasms[mesh]	166543
3	colorectal neoplasm*[tiab]	1040
4	intestinal neoplasm*[tiab]	159
5	colorectal cancer OR CRC	172188
6	colorectal tumor OR colorectal tumors OR colorectal tumour OR colorectal tumours	158944
7	colon cancer	107368
8	bowel cancer	189580
9	polyp OR polyps OR polyposis	46352
10	adenoma OR adenomas	106157
11	(((((#1) OR #2) OR #3) OR #4) OR #5) OR #6) OR #7) OR #8) OR #9) OR #10	342818
12	fecal immunological test OR fecal immunological tests OR fecal immunological testing	4766
13	faecal immunological test OR faecal immunological tests OR faecal immunological testing	4595
14	immunological fecal occult blood test OR immunological fecal occult blood tests OR immunological fecal occult blood testing	82
15	immunological faecal occult blood test OR immunological faecal occult blood tests OR immunological faecal occult blood testing	63
16	immunological fecal blood test OR immunological fecal blood tests OR immunological fecal blood testing	172
17	immunological faecal blood test OR immunological faecal blood tests OR immunological faecal blood testing	154
18	(((((#12) OR #13) OR #14) OR #15) OR #16) OR #17	5041
19	(#11) AND #18	228
20	animals[mesh] NOT humans[mesh]	3889047
21	(#19) NOT #20	225
22	(#21) AND (("english"[Language] OR "german"[Language]))	173
23	ifobt OR i-fobt	107
24	fecal immunochemical test OR fecal immunochemical tests OR fecal immunochemical testing	395

25	faecal immunochemical test OR faecal immunochemical tests OR faecal immunochemical testing	288
26	immunochemical fecal occult blood test OR immunochemical fecal occult blood tests OR immunochemical fecal occult blood testing	311
27	immunochemical faecal occult blood test OR immunochemical faecal occult blood tests OR immunochemical faecal occult blood testing	226
28	immunochemical fecal blood test OR immunochemical fecal blood tests OR immunochemical fecal blood testing	320
29	immunochemical faecal blood test OR immunochemical faecal blood tests OR immunochemical faecal blood testing	233
30	(((((#23) OR #24) OR #25) OR #26) OR #27) OR #28) OR #29	579
31	(#11) AND #30	536
32	(#31) NOT #20	536
33	(#32) AND (("english"[Language] OR "german"[Language]))	499
34	(#22) NOT #33	109

ZusatzRecherche in DIMDI (div. DBs)

Datum	22.05.14
Datenbank(en)	Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline, Embase, Embase Alert, SciSearch (http://www.dimdi.de/dynamic/de/index.html)
Anzahl potentiell relevanter Treffer	15

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	Datenbankauswahl: <ul style="list-style-type: none"> • CCTR93 • ME60 • EM74 • EA08 • IS74 	86052764
2	CT D colorectal neoplasms	166486

3	CT D intestinal neoplasms	427855
4	colorectal neoplasm*/(TI;AB)	3411
5	intestinal neoplasm*/(TI;AB)	426
6	FT=(colorectal cancer ; CRC)	272898
7	FT=(colorectal tumor ; colorectal tumors ; colorectal tumour ; colorectal tumours)	30587
8	FT=colon cancer	144681
9	FT=bowel cancer	6342
10	FT=(polyp ; polyps ; polyposis)	145329
11	FT=(adenoma ; adenomas)	216586
12	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11	846396
13	FT=(fecal immunological test ; fecal immunological tests ; fecal immunological testing)	17
14	FT=(faecal immunological test ; faecal immunological tests ; faecal immunological testing)	10
15	FT=(immunological fecal occult blood test ; immunological fecal occult blood tests ; immunological fecal occult blood testing)	151
16	FT=(immunological faecal occult blood test ; immunological faecal occult blood tests ; immunological faecal occult blood testing)	56
17	FT=(immunological fecal blood test ; immunological fecal blood tests ; immunological fecal blood testing)	3
18	FT=(immunological faecal blood test ; immunological faecal blood tests ; immunological faecal blood testing)	0
19	13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18	233
20	12 AND 19	214
24	CT D animals NOT CT D humans	7868210
25	20 NOT 24	214
26	25 AND LA=(ENGLISH; GERMAN)	170
27	FT=(ifobt ; i-fobt)	400
28	FT=(fecal immunochemical test ; fecal immunochemical tests ; fecal immunochemical testing)	699
29	FT=(faecal immunochemical test ; faecal immunochemical tests ; faecal immunochemical testing)	233
30	FT=(immunochemical fecal occult blood test ; immunochemical fecal occult blood tests ; immunochemical fecal occult blood testing)	425
31	FT=(immunochemical faecal occult blood test ; immunochemical faecal occult blood tests ; immunochemical faecal occult blood testing)	272
32	FT=(immunochemical fecal blood test ; immunochemical fecal blood tests ;	1

	immunochemical fecal blood testing)	
33	FT=(immunochemical faecal blood test ; immunochemical faecal blood tests ; immunochemical faecal blood testing)	0
34	27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33	1739
35	12 AND 34	1632
36	35 NOT 24	1631
37	36 AND LA=(ENGLISH; GERMAN)	1572
38	26 NOT 37	128
39	check duplicates: unique in s=38	67

Recherche laufende Studien

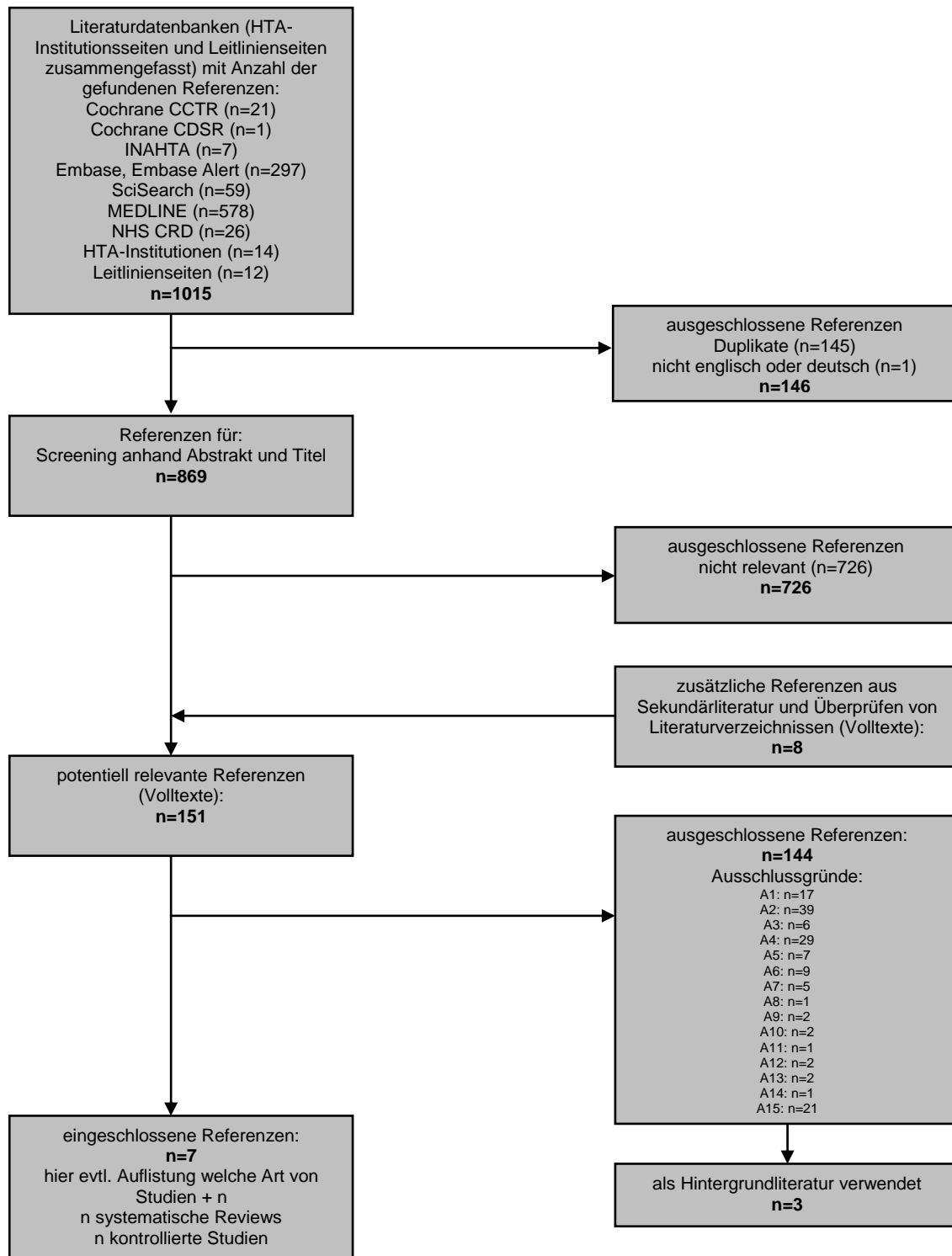
Datum	22.05.14
Datenbank(en)	Clinical Trials (http://www.clinicaltrials.gov/) WHO ICTRP (http://apps.who.int/trialsearch/)
Anzahl Treffer	1

Suchstrategie

Suchschritt Nummer	Suchschritt	Trefferzahl
1	"immunological fecal occult blood test" OR "immunological faecal blood test"	1

9.2 Darstellung des Literatursuchprozesses

Abbildung 1: Studienauswahl



Erläuterung der im obigen Flow-Chart verwendeten Abkürzungen für die Ausschlussgründe:

A-1	Keine Screening-Population
A-2	Keine Studie (sondern systematischer Review, Meta-Analyse, Leitlinie, Editorial o.ä.)
A-3	Kein Vergleich zum Guajak-Test
A-4	Keine Verifikation der Test-Negativen*
A-5	Keine Phase-III-Diagnosestudie, kein RCT
A-6	Verwendete klinische Studie wurde bereits berücksichtigt, keine neue Information
A-7	Verifikation der Test-Negativen* nur durch erneuten FOBT nach z.B. 2 Jahren
A-8	Gruppe der auswertbaren / ausgewerteten Patienten nicht repräsentativ für eine Screening-Population (Screening-Population eingeschlossen, aber Koloskopie konnte nur bei 15% der Test-Negativen* und 91% der Test-Positiven** durchgeführt werden. Die Analysen zur Testgüte beziehen sich auf diese Gruppe von Patienten.)
A-9	Keine Ergebnisse zu den im PICO-Schema genannten Endpunkten
A-10	Kein iFOBT
A-11	unklar, bei wie vielen Patienten es sich um Screening-Patienten handelt
A-12	Keine vollständige bzw. geeignete Verifikation der Test-Negativen*: Verifikation mittels Koloskopie nur bei speziellen Test-Negativen (Darmkrebs in der Familie oder frühere Neoplasie), Verifikation aller Test-Negativer nur durch erneuten FOBT nach 2 Jahren
A-13	unzureichende Ergebnisdarstellung
A-14	Entweder kein gFOBT oder kein iFOBT
A-15	keine VT-Publikation verfügbar

* iFOBT negativ und gFOBT negativ

** iFOBT positiv oder gFOBT positiv oder beide positiv

9.3 Ausschlussgründe

In der nachfolgenden Tabelle sind die Ausschlussgründe für alle im Volltext bearbeiteten Referenzen dargestellt:

Referenz	Ausschlussgrund
Agency for Healthcare Research and Quality (2010) [1]	verwendete klinische Studie wurde bereits berücksichtigt, keine neue Information
Allison (1996) [3]	Verifikation der Test(iFOBT oder gFOBT)-Negativen nur durch erneuten FOBT nach z.B. 2 Jahren
Allison (2007) [2]	keine vollständige bzw. geeignete Verifikation der Test-Negativen (iFOBT negativ und gFOBT negativ): Verifikation mittels Koloskopie nur bei speziellen Test-Negativen (Darmkrebs in der Familie oder frühere Neoplasie), Verifikation aller Test-Negativen nur durch erneuten FOBT nach 2 Jahren
Arbeitsgemeinschaft der medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften (2013) [4]	keine Studie
Armitage (1985) [5]	keine Verifikation der Test-Negativen (iFOBT negativ und gFOBT negativ)
Basu (2009) [6]	verwendete klinische Studie wurde bereits berücksichtigt, keine neue Information
Ben Larbi (2012) [7]	keine VT-Publikation verfügbar
Berchi (2010) [8]	keine Verifikation der Test-Negativen (iFOBT negativ und gFOBT negativ)
Berchi (2011) [9]	keine Studie
Birkenfeld (2011) [10]	Keine Ergebnisse zu den im PICO-Schema genannten Endpunkten
Blue Cross and Blue Shield Association (2004) [11]	keine Studie
Brenner (2010) [16]	kein Vergleich zum Guajak-Test
Brenner (2013) [14]	keine Studie
Burch (2007) [18]	keine Studie
Castiglione (1992) [19]	keine Verifikation der Test-Negativen (iFOBT negativ und gFOBT negativ)
Castiglione (1994) [20]	keine Verifikation der Test-Negativen (iFOBT negativ und gFOBT negativ)
Castiglione (1996) [21]	Verifikation der Test(iFOBT oder gFOBT)-Negativen nur durch erneuten FOBT nach z.B. 2 Jahren
Chen (2009) [22]	keine Studie
Cheng (2002) [23]	unzureichende Ergebnisdarstellung
Cole (2003) [24]	keine VT-Publikation verfügbar
Cole (2003) [26]	Keine Ergebnisse zu den im PICO-Schema genannten Endpunkten
Cole (2010) [25]	keine VT-Publikation verfügbar

Referenz	Ausschlussgrund
Daly (2012) [27]	keine Studie
Dancourt (2008) [28]	keine Verifikation der Test(iFOBT oder gFOBT)-Negativen
Editorial Staff PrescrireInt (2012) [29]	verwendete klinische Studie wurde bereits berücksichtigt, keine neue Information
Faivre (2012) [30]	keine Verifikation der Test-Negativen (iFOBT negativ und gFOBT negativ)
Faivre (2012) [31]	keine Verifikation der Test-Negativen (iFOBT negativ und gFOBT negativ)
Federici (2005) [32]	Keine Ergebnisse zu den im PICO-Schema genannten Endpunkten
Fraser (2013) [35]	keine Studie
Fraser (2013) [34]	keine Studie
Frommer (1988) [36]	keine Verifikation der Test-Negativen (iFOBT negativ und gFOBT negativ)
Gopalswamy (1994) [38]	keine Screening-Population
Guittet (2007) [40]	keine Verifikation der Test-Negativen (iFOBT negativ und gFOBT negativ)
Guittet (2009) [42]	keine Verifikation der Test-Negativen (iFOBT negativ und gFOBT negativ)
Guittet (2009) [41]	keine Verifikation der Test(iFOBT oder gFOBT)-Negativen
Guittet (2011) [43]	keine Studie
Gysi (1991) [44]	keine Screening-Population
Hamza (2013) [46]	keine Verifikation der Test-Negativen (iFOBT negativ und gFOBT negativ)
Hardcastle (1986) [47]	keine Verifikation der Test-Negativen (iFOBT negativ und gFOBT negativ); keine Testgüte-Ergebnisse für den iFOBT ableitbar
Haug (2010) [48]	kein Vergleich zum Guajak-Test
Haug (2011) [49]	keine Studie
Haute Autorité de Santé (2008) [50]	keine Verifikation der Test-Negativen (iFOBT negativ und gFOBT negativ)
Health Council of the Netherlands (2009) [51]	keine Studie
Herzog (2012) [52]	keine Studie
Herzog (1989) [53]	keine Verifikation der Test-Negativen (iFOBT negativ und gFOBT negativ)
Hewitson (2007) [54]	keine Studie
Hoffman (2010) [56]	keine Ergebnisse zu den im PICO-Schema genannten Endpunkten
Hol (2009) [58]	keine Verifikation der Test-Negativen (iFOBT negativ und gFOBT negativ)
Hol (2010) [57]	keine Verifikation der Test-Negativen (iFOBT negativ und gFOBT negativ)

Referenz	Ausschlussgrund
Hughes (2005) [59]	keine Verifikation der Test-Negativen (iFOBT negativ und gFOBT negativ)
Imperiale (2012) [61]	keine Studie
Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (2012) [62]	verwendete klinische Studie wurde bereits berücksichtigt, keine neue Information
Institute for Clinical Systems Improvement (2012) [64]	keine Studie
Institute for Clinical Systems Improvement (2012) [63]	verwendete klinische Studie wurde bereits berücksichtigt, keine neue Information
Jeanson (1994) [65]	keine Screening-Population
Jover (2009) [66]	keine VT-Publikation verfügbar
Kahi (2013) [67]	keine VT-Publikation verfügbar
Kaiser Permanente Care Management Institute (2010) [68]	keine Studie
Kapparis (1985) [69]	keine Verifikation der Test-Negativen (iFOBT negativ und gFOBT negativ)
Kennell (2012) [70]	keine VT-Publikation verfügbar
Kerr (2007) [71]	verwendete klinische Studie wurde bereits berücksichtigt, keine neue Information
Kim (2003) [72]	keine VT-Publikation verfügbar
Ko (2003) [73]	keine Verifikation der Test-Negativen (iFOBT negativ und gFOBT negativ)
Leddin (2010) [78]	keine Studie
Leeb (2008) [79]	keine VT-Publikation verfügbar
Levi (2006) [81]	keine Screening-Population
Levi (2011) [80]	keine Verifikation der Test-Negativen (iFOBT negativ und gFOBT negativ)
Levi (2012) [82]	keine VT-Publikation verfügbar
Levin (2008) [83]	keine Studie
Li (2012) [84]	keine Studie
Li (2003) [85]	keine Verifikation der Test-Negativen (iFOBT negativ und gFOBT negativ)
Li (2006)[86]	keine Screening-Population
Marshall (2007) [88]	keine Ergebnisse zu den im PICO-Schema genannten Endpunkten
Medical Advisory Secretariat (2009) [89]	keine Studie
Ministry of Health (2013) [90]	keine Studie
Miyoshi (1992) [91]	keine Phase-III-Diagnosestudie, kein RCT; keine Screening-Population
Möslein (2010) [92]	unklar, bei wie vielen Patienten es sich um Screening-Patienten handelt

Referenz	Ausschlussgrund
Mujoomdar (2009) [93]	keine Studie
Naito (2011) [94]	keine Studie
Nakajima (2003) [95]	kein Vergleich zum Guajak-Test
Nakama (1994) [96]	keine Phase-III-Diagnosestudie, kein RCT; kein Vergleich zum gFOBT bei den Screening-Patienten; keine Screening-Population bei den anderen 300 Patienten
Nguyen (2012) [97]	keine VT-Publikation verfügbar
Oort (2010) [98]	keine Screening-Population
Ou (2013) [99]	keine Screening-Population
Parente (2007) [100]	keine VT-Publikation verfügbar
Park (2009) [101]	keine VT-Publikation verfügbar
Park (2012) [103]	andere Kontrollintervention
Parra-Blanco (2010) [104]	Gruppe der auswertbaren, ausgewerteten Patienten nicht repräsentativ für eine Screening-Population (Screening-Population eingeschlossen, aber Koloskopie konnte nur bei 15% der Test-Negativen (iFOBT negativ und gFOBT negativ) und 91% der Test-Positiven (iFOBT positiv oder gFOBT positiv oder beide positiv) durchgeführt werden. Die Analysen zur Testgüte beziehen sich auf diese Gruppe von Patienten)
Parry (2007) [105]	keine Studie
Patera (2012) [106]	keine Studie
Petrelli (1994) [107]	keine Verifikation der Test-Negativen (iFOBT negativ und gFOBT negativ)
Qaseem (2012) [109]	keine Studie
Rabeneck (2012) [110]	keine Studie
Raginel (2013) [111]	keine Verifikation der Test-Negativen (iFOBT negativ und gFOBT negativ)
Randell (2013) [112]	keine Screening-Population
Rex (2009) [113]	keine Studie
Robinson (1994) [115]	keine Verifikation der Test-Negativen (iFOBT negativ und gFOBT negativ)
Robinson (1996) [114]	keine Verifikation der Test-Negativen (iFOBT negativ und gFOBT negativ)
Rodriguez-Moranta (2009) [116]	keine VT-Publikation verfügbar
Roslani (2012) [117]	keine Screening-Population
Rozen (1992) [118]	kein iFOBT
Rozen (1995) [119]	entweder kein gFOBT oder kein iFOBT
Rozen (1997) [120]	keine Screening-Population
Rozen (2000) [121]	keine Screening-Population
Rozen (2009) [122]	keine Screening-Population
Saito (1985) [126]	keine Phase-III-Diagnosestudie, kein RCT
Saito (1995) [124]	kein Vergleich zum Guajak-Test

Referenz	Ausschlussgrund
Saito (2000) [125]	keine Phase-III-Diagnosestudie, kein RCT
Saito (2000) [123]	keine Studie
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2011) [128]	keine Studie
Segnan (2007) [130]	kein Vergleich zum Guajak-Test
Shastri (2008) [131]	kein Vergleich zum Guajak-Test
Shastri (2008) [132]	keine VT-Publikation verfügbar
Shuhaibar (2011) [133]	keine Verifikation der Test-Negativen (iFOBT negativ und gFOBT negativ)
Sieg (2009) [134]	kein direkter Testvergleich
Smith (2004) [136]	keine VT-Publikation verfügbar
Smith (2006) [137]	keine vollständige bzw. geeignete Verifikation der Test-Negativen (iFOBT negativ und gFOBT negativ): Verifikation mittels Koloskopie nur bei speziellen Test-Negativen (Darmkrebs in der Familie oder frühere Neoplasie), Verifikation aller Test-Negativen nur durch erneuten FOBT nach 2 Jahren
South Dakota Council on Colorectal Cancer (2012) [138]	keine Studie
Stelling (1990) [139]	keine Screening-Population
Sung (2008) [140]	keine Studie
Tannous (2009) [142]	keine Screening-Population
Trojan (2002) [143]	keine Phase-III-Diagnosestudie, kein RCT
Tsoi (2010) [144]	keine VT-Publikation verfügbar
Tsoi (2009) [145]	keine VT-Publikation verfügbar
Turunen (1984) [146]	keine Phase-III-Diagnosestudie, kein RCT
U.S.Preventive Services Task Force (2008) [147]	keine Studie
van Roon (2010) [148]	keine VT-Publikation verfügbar
van Rossum (2008) [149]	keine VT-Publikation verfügbar
van Rossum (2008) [151]	keine Verifikation der Test-Negativen (iFOBT negativ und gFOBT negativ)
van Rossum (2009) [150]	keine VT-Publikation verfügbar
van Rossum (2011) [152]	verwendete klinische Studie bereits berücksichtigt, keine neue Information
Vogel T (2005) [154]	keine Screening-Population (22 Darmkrebspatienten und 116 mit unbekanntem Status wurden eingeschlossen. Sensitivität und Spezifität für die 116 Patienten können der Publikation zwar entnommen werden, allerdings wurden diese u.a. im Rahmen eines stationären Aufenthaltes koloskopiert und rekrutiert. Es erscheint deshalb unwahrscheinlich, dass es sich bei den 116 Patienten um eine Screening-Population handelt.)
Whitlock (2008) [156]	verwendete klinische Studie wurde bereits berücksichtigt, keine neue Information

Referenz	Ausschlussgrund
Whitlock (2008) [157]	verwendete klinische Studie wurde bereits berücksichtigt, keine neue Information
Williams (1982) [159]	keine Verifikation der Test-Negativen (iFOBT negativ und gFOBT negativ)
Williams (1985) [158]	keine Studie
Wong (2003) [160]	keine Screening-Population
Wong (2011) [161]	keine VT-Publikation verfügbar
Wong (2012) [162]	keine Screening-Population
Yee (2010) [163]	keine Studie
Young (2002) [164]	keine Studie
Zappa (2001) [165]	Verifikation der Test(iFOBT oder gFOBT)-Negativen nur durch erneuten FOBT nach z.B. 2 Jahren
Zauber (2008) [166]	keine Studie
Zauber (2009) [167]	Modellrechnung
Zhu (1988) [169]	keine Phase-III-Diagnosestudie, kein RCT
Zhu (2010) [168]	keine Studie

9.4 Aussagen der Hersteller zu Anzahl der Stuhlproben, Lagerung, Kühlung und Abgabe/Verschicken der Stuhltests an die auswertende Stelle (bezogen auf die in den eingeschlossenen Studien untersuchten iFOBTs und gFOBTs)

Stuhltest	Anzahl der Stuhlproben	Lagerung und Kühlung	Auswertende Stelle, Abgabe/Verschicken
Bionexia® FOB Plus (iFOBT, qualitativ)	Keine Angaben	„Das Probenröhrchen bei +2 bis +8°C maximal 4 Tage oder bei Raumtemperatur maximal 48 Stunden (2 Tage) lagern und so bald wie möglich zum Testen ins Labor bringen.“	„Der Test ist nur für die Verwendung durch Fachpersonal angezeigt.“
Bionexia® Hb/Hp (iFOBT, qualitativ)	„Da Karzinome und Polypen in unterschiedlichem Ausmaß und intermittierend bluten können, ist es auch bei immunologischen Nachweisverfahren ratsam, mehrere Stuhlproben zu untersuchen.“	„Lagern Sie das Röhrchen über Nacht möglichst kühl und lichtgeschützt. Stuhlproben in der Pufferlösung sollten innerhalb 1 Woche getestet werden. Innerhalb dieses Zeitraumes ist eine Lagerung, Transport und Testung gekühlt möglich. Erfolgt die Probennahme beim Patienten zu Hause, sollte die Probe dort lichtgeschützt und kühl aufbewahrt werden.“	Keine Angaben
FOB advanced® (iFOBT, qualitativ)	Keine Angaben	„Die in der Pufferlösung aufgelöste Stuhlprobe kann bei Raumtemperatur bis zu 3 Tage und gekühlt bei 2-8°C bis zu 7 Tage aufbewahrt werden. Versuchen Sie jedoch das Probenröhrchen so schnell wie möglich zur Abgabestelle zurück zu bringen, damit die Probe dort untersucht werden kann.“	„Der Patient sammelt die Stuhlprobe und bringt das Sammelgefäß zur Auswertung in die Arztpraxis oder Apotheke.“
immoCARE-C® (iFOBT, qualitativ)	„Um intermittierende Blutungen mit einer größeren Wahrscheinlichkeit zu detektieren, wird empfohlen, an 3 aufeinanderfolgenden Tagen bzw. 3 aufeinanderfolgenden Stuhlgängen Stuhlproben zu nehmen. Diese Proben können in einen gemeinsamen Probenbehälter gesammelt werden.“ „Die Leistungsmerkmale des Tests wurden allerdings für eine einmalige Probennahme ermittelt. Mehrmalige Probennahmen können die diagnosti-	„Die in der Pufferlösung aufgelöste Stuhlprobe kann bei Raumtemperatur bis zu 3 Tage und gekühlt bei 2-8°C bis zu 7 Tage aufbewahrt werden.“	Keine Angaben

Stuhltest	Anzahl der Stuhlproben	Lagerung und Kühlung	Auswertende Stelle, Abgabe/Verschicken
	sche Sensitivität auf Kosten der diagnostischen Spezifität erhöhen.“		
PreventID® CC (iFOBT, qualitativ)	„Da Darmpolypen nicht permanent bluten, empfehlen wir eine Untersuchung mit dem PreventID® CC mindestens einmal jährlich durchzuführen.“	„Wenn der Test nicht am gleichen Tag der Stuhlprobennahme durchgeführt wird, sollte das Probensammelröhrchen bei 2-8°C aufbewahrt werden; jedoch nicht länger als 5 Tage.“	„Was genau vom Testbesteck gebe ich dem Patienten mit nach Hause? Sie geben dem Patienten das zum PreventID® CC zugehörige Stuhlprobenröhrchen sowie die Anleitung zur Stuhlprobenentnahme mit nach Hause. Der Patient bringt das Röhrchen samt Stuhlprobe möglichst bald nach Stuhlprobenentnahme in Ihre Praxis zurück. Der Test wird dann in Ihrer Praxis durchgeführt.“
QuickVue® (iFOBT, qualitativ)	Keine Angaben	„Stuhlproben können bis zu 8 Tage bei Raumtemperatur unter 35°C gelagert werden, 6 Monate bei 2-8°C oder 2 Jahre bei -20°C.“	Keine genauen Angaben
FOB Gold® (iFOBT, quantitativ, automatisiert)	Keine Angaben	„Das Hämoglobin ist stabil in der Extraktionspufferlösung bis zu 7 Tage bei Lagerung bei 2-8°C.“	Keine Angaben
Hämoglobin Elisa (iFOBT, quantitativ, automatisiert)	Keine Angaben	„Die Stuhlsuspension ist 3 Tage bei 2-8°C haltbar.“	Keine Angaben
OC Sensor® (iFOBT, quantitativ, automatisiert)	„Hauptsächlich aus statistischen Gründen ist es ratsam, wenn möglich, die Methode der mehrfachen Tests an 2 bis 3 Tagen anzuwenden; die Blutungen sind häufig intermittierend und durch das Analysieren mehrerer Stuhlproben wird das Risiko reduziert, den Krankheitszustand des Patienten zu unterschätzen. Die Blutungen können intermittierend sein, selbst wenn der	Die Stuhlprobe kann 3 Tage bei Raumtemperatur, bis 7 Tage gekühlt, bis 14 Tage gefroren gelagert werden.	Die Stuhlprobe soll so schnell wie möglich im Transportbeutel ins Analyzelabor gebracht werden.

Stuhltest	Anzahl der Stuhlproben	Lagerung und Kühlung	Auswertende Stelle, Abgabe/Verschicken
	Patient an Darmkrebs leidet.“		
RIDASCREEN® Haemoglobin (iFOBT, quantitativ, Automatisierung möglich)	„Da Karzinome und Polypen in einem unterschiedlichen Ausmaß und intermittierend bluten können, ist es aber auch bei immunologischen Nachweisverfahren ratsam, mehrere Stuhlproben (2 bis 3) zu untersuchen.“	„Die Stuhlproben sollten wenn möglich gekühlt transportiert und bis zum Testbeginn bei 2-8°C gelagert werden. Erfolgt die Abarbeitung nicht unmittelbar nach Eingang, wird eine Lagerung bei -20°C oder kälter empfohlen. Mehrfaches Einfrieren und Auftauen der Probe ist zu vermeiden.“	Keine Angaben
RIDASCREEN® Haemo/Haptoglobin Complex (iFOBT, quantitativ, Automatisierung möglich)	s. o. unter RIDASCREEN® Haemoglobin	s. o. unter RIDASCREEN® Haemoglobin	Keine Angaben
Hemoccult® (gFOBT)	„Der Patient entnimmt an drei aufeinanderfolgenden Tagen, an denen er Stuhlgang hat, je zwei Stuhlproben.“	„Die Auswertung der Hemoccult-Testkarten soll erst dann erfolgen, wenn die aufgetragenen Stuhlproben bereits getrocknet sind. Wir empfehlen darüber hinaus, mindestens 48 Stunden zu warten, da nachgewiesen wurde, dass dadurch falsch-positive Testergebnisse aufgrund pflanzlicher Peroxidasen vermieden werden. Insgesamt stehen 14 Tage für die Auswertung zur Verfügung, ohne dass die Testempfindlichkeit auf Blut im Stuhl spürbar abnimmt.“ „Testkarten mit aufgetragenen Stuhlproben können vor Auswertung bis zu 14 Tage bei Raumtemperatur (15-30°C) gelagert werden.“	„Der Rückgabebeutel wird verschlossen und dem behandelnden Arzt zur Auswertung zurückgegeben. Der Hemoccult-Rückgabebeutel besteht aus mikrobensicherem Papier. Zugeklebt sorgt er für eine hygienische Aufbewahrung bis hin zur Auswertung im Labor.“
Hemoccult® II (gFOBT)	s. Hemoccult®, Der Hemoccult® II unterscheidet sich vom Hemoccult® dadurch, dass er alle Stuhlproben auf einer Testkarte sammelt (der Hemoccult® sammelt je zwei	s. Hemoccult®	s. Hemoccult®

Stuhltest	Anzahl der Stuhlproben	Lagerung und Kühlung	Auswertende Stelle, Abgabe/Verschicken
	Stuhlproben auf 3 verschiedenen Testkarten)		
HemoCARE® (gFOBT)	Der Patient soll bei drei aufeinanderfolgenden Stuhlgängen Stuhlproben entnehmen.	Der Patient soll die Stuhlprobe vor Licht und Wärme schützen. „Die Testbriefchen können unmittelbar nach dem Trocknen der Stuhlprobe ausgewertet werden. Feuchte Stuhlproben weisen eine geringere Testempfindlichkeit auf, ebenso Stuhlproben, deren Entnahme länger als 12 Tage zurückliegt.“	Die drei gesammelten Testbriefchen werden in den Umschlag gesteckt und umgehend an den Arzt oder das Labor zurückgegeben.

Alle in der Tabelle genannten Stuhltests haben eine CE-Zertifizierung

9.5 Literaturverzeichnis

1. Agency for Healthcare Research and Quality. Enhancing the use and quality of colorectal cancer screening.2010; AHRQ Publication No. 10-E002
2. Allison, J.E., Sakoda, L.C., Levin, T.R., Tucker, J.P., Tekawa, I.S., Cuff, T., Pauly, M.P., Shlager, L., Palitz, A.M., Zhao, W.K., Schwartz, J.S., Ransohoff, D.F., Selby, J.V. Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics. *J Natl Cancer Inst*, 2007; 99 (19): 1462-1470
3. Allison, J.E., Tekawa, I.S., Ransom, L.J., Adrain, A.L. A comparison of fecal occult-blood tests for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*, 1996; 334 (3): 155-159
4. Arbeitsgemeinschaft der medizinisch-wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Kolorektales Karzinom. S3-Leitlinie.2013; AWMF-Registernummer: 021/007OL. Version 1.0
5. Armitage, N., Hardcastle, J.D., Amar, S.S., Balfour, T.W., Haynes, J., James, P.D. A comparison of an immunological faecal occult blood test Fecatwin sensitive/FECA EIA with Haemoccult in population screening for colorectal cancer. *Br J Cancer*, 1985; 51 (6): 799-804
6. Basu, A., Smartt, P. Comparison of diagnostic accuracy between immunochemical and guaiac based faecal occult blood tests for colorectal cancer detection: a systematic review of the literature. *HSAC Report*, 2009; 2 (5)
7. Ben Larbi, I., Van Turenhout, S.T., Oort, F.A., Droste, J.S.T.S., Van Der Hulst, R.W., Scholten, P., Loffeld, R.J., Depla, A., Coupe, V.M., Bouman, A.A., Meijer, G.A., Mulder, C.J. Fecal immunochemical test results in different stages of colorectal cancer: a colonoscopy controlled study. *Gastroenterology*, 2012; 142 (Suppl 1): S-772
8. Berchi, C., Guittet, L., Bouvier, V., Launoy, G. Cost-effectiveness analysis of the optimal threshold of an automated immunochemical test for colorectal cancer screening: performances of immunochemical colorectal cancer screening. *Int J Technol Assess Health Care*, 2010; 26 (1): 48-53
9. Berchi, C., Launoy, G. Cancer: CRC screening--cost effectiveness of fecal immunochemical tests. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2011; 8 (12): 663-664
10. Birkenfeld, S., Belfer, R.G., Chared, M., Vilkin, A., Barchana, M., Lifshitz, I., Fruchter, D., Aronski, D., Balicer, R., Niv, Y., Levi, Z. Factors affecting compliance in faecal occult blood testing: a cluster randomized study of the faecal immunochemical test versus the guaiac faecal occult test. *J Med Screen*, 2011; 18 (3): 135-141
11. Blue Cross and Blue Shield Association. Immunochemical versus guaiac fecal occult blood tests. *Tec Assess Program*, 2004; 19 (5)
12. Brenner, G., Faure, H., Reinholz, J. Vergleichende Untersuchung zu Ergebnissen von Guajakbasierten (g-FOBT) und immunologischen (i-FOBT) Okkultbluttests mit Befunden des Koloskopie-Screenings bei einer asymptomatischen Bevölkerung. *Verdauungskrankheiten*, 2010; 28 (4): 159-166
13. Brenner, H., Haug, U., Hundt, S. Sex differences in performance of fecal occult blood testing. *Am J Gastroenterol*, 2010; 105 (11): 2457-2464
14. Brenner, H., Stock, C., Hoffmeister, M. In the era of widespread endoscopy use, randomized trials may strongly underestimate the effects of colorectal cancer screening. *J Clin Epidemiol*, 2013; 66 (10): 1144-1150
15. Brenner, H., Tao, S. Superior diagnostic performance of faecal immunochemical tests for haemoglobin in a head-to-head comparison with guaiac based faecal occult blood test among 2235 participants of screening colonoscopy. *Eur J Cancer*, 2013; 49 (14): 3049-3054
16. Brenner, H., Tao, S., Haug, U. Low-dose aspirin use and performance of immunochemical fecal occult blood tests. *JAMA*, 2010; 304 (22): 2513-2520
17. Bundesministerium für Gesundheit. Ziel 2b - Weiterentwicklung der Darmkrebsfrüherkennung. online 28.02.2014: <http://www.bmg.bund.de/praevention/nationaler-krebsplan/was-haben-wir-bisher-erreicht/ziel-2b-weiterentwicklung-der-darmkrebsfrueherkennung.html>, 2014

18. Burch, J.A., Soares-Weiser, K., St John, D.J., Duffy, S., Smith, S., Kleijnen, J., Westwood, M. Diagnostic accuracy of faecal occult blood tests used in screening for colorectal cancer: a systematic review. *J Med Screen*, 2007; 14 (3): 132-137
19. Castiglione, G., Grazzini, G., Ciatto, S. Guaiac and immunochemical tests for faecal occult blood in colorectal cancer screening. *Br J Cancer*, 1992; 65 (6): 942-944
20. Castiglione, G., Sala, P., Ciatto, S., Grazzini, G., Mazzotta, A., Rossetti, C., Spinelli, P., Bertario, L., Petrelli, N., Michalek, A.M., Freedman, A., Baroni, M., Mink, I., Rodriguez-Bigas, M. Comparative analysis of results of guaiac and immunochemical tests for faecal occult blood in colorectal cancer screening in two oncological institutions. *Eur J Cancer Prev*, 1994; 3 (5): 399-405
21. Castiglione, G., Zappa, M., Grazzini, G., Mazzotta, A., Biagini, M., Salvadori, P., Ciatto, S. Immunochemical vs guaiac faecal occult blood tests in a population-based screening programme for colorectal cancer. *Br J Cancer*, 1996; 74 (1): 141-144
22. Chen, J.H., Hsienhong Lin, H. Colorectal cancer screening. *Tzu Chi Med J*, 2009; 21 (3): 190-196
23. Cheng, T.I., Wong, J.M., Hong, C.F., Cheng, S.H., Cheng, T.J., Shieh, M.J., Lin, Y.M., Tso, C.Y., Huang, A.T. Colorectal cancer screening in asymptomatic adults: comparison of colonoscopy, sigmoidoscopy and fecal occult blood tests. *J Formos Med Assoc*, 2002; 101 (10): 685-690
24. Cole, S., Smith, A., Bampton, P., Sandford, J., Morcom, J., Young, G.P. Screening for colorectal cancer: direct comparison of a brush-sampling fecal immunochemical test for hemoglobin with Hemoccult. *Gastrointest Endosc*, 2003; 57 (5): AB95
25. Cole, S.R., Lane, J.M., Smith, A., Morcom, J., Young, G.P. Immunochemical fecal occult blood tests detect earlier stage colorectal cancers. *Gastroenterology*, 2010; 138 (5): s190-s191
26. Cole, S.R., Young, G.P., Esterman, A., Cadd, B., Morcom, J. A randomised trial of the impact of new faecal haemoglobin test technologies on population participation in screening for colorectal cancer. *J Med Screen*, 2003; 10 (3): 117-122
27. Daly, J. Fecal immunochemical tests for colorectal cancer screening. *Am J Nurs*, 2012; 112 (10): 67-69
28. Dancourt, V., Lejeune, C., Lepage, C., Gailliard, M.C., Meny, B., Faivre, J. Immunochemical faecal occult blood tests are superior to guaiac-based tests for the detection of colorectal neoplasms. *Eur J Cancer*, 2008; 44 (15): 2254-2258
29. Editorial Staff *PrescrireInt*. Immunoassay-based screening for colorectal cancer. More colonoscopies performed and more cancers detected than with Haemoccult. *Prescrire Int*, 2012; 21 (133): 299-302
30. Faivre, J., Dancourt, V., Denis, B., Dorval, E., Piette, C., Perrin, P., Bidan, J.M., Jard, C., Jung, S., Levillain, R., Viguier, J., Bretagne, J.F. Comparison between a guaiac and three immunochemical faecal occult blood tests in screening for colorectal cancer. *Eur J Cancer*, 2012; 48 (16): 2969-2976
31. Faivre, J., Dancourt, V., Manfredi, S., Denis, B., Durand, G., Gendre, I., Bidan, J.M., Jard, C., Levillain, R., Jung, S., Viguier, J., Dorval, E. Positivity rates and performances of immunochemical faecal occult blood tests at different cut-off levels within a colorectal cancer screening programme. *Dig Liver Dis*, 2012; 44 (8): 700-704
32. Federici, A., Giorgi, R.P., Borgia, P., Bartolozzi, F., Farchi, S., Gausticchi, G. The immunochemical faecal occult blood test leads to higher compliance than the guaiac for colorectal cancer screening programmes: a cluster randomized controlled trial. *J Med Screen*, 2005; 12 (2): 83-88
33. Fraser, C.G., Allison, J.E., Halloran, S.P., Young, G.P. A proposal to standardize reporting units for fecal immunochemical tests for hemoglobin. *J Natl Cancer Inst*, 2012; 104 (11): 810-814
34. Fraser, C.G., Allison, J.E., Young, G.P., Halloran, S.P. Quantitation of hemoglobin improves fecal immunochemical tests for noninvasive screening. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013; 11 (7): 839-840
35. Fraser, C.G., Halloran, S.P., Allison, J.E., Young, G.P. Making colorectal cancer screening FITTER for purpose with quantitative faecal immunochemical tests for haemoglobin (FIT). *Clin Chem Lab Med*, 2013; Jun 20 1-3

36. Frommer, D.J., Kapparis, A., Brown, M.K. Improved screening for colorectal cancer by immunological detection of occult blood. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1988; 296 (6629): 1092-1094
37. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie über die Früherkennung von Krebserkrankungen (Krebsfrüherkennungs-Richtlinie / KFE-RL) in der Fassung vom 18. Juni 2009, zuletzt geändert am 16. Dezember 2010. *Bundesanzeiger*, 2011; 34: 864
38. Gopalswamy, N., Stelling, H.P., Markert, R.J., Maimon, H.N., Wahlen, S.D., Haddy, R.I. A comparative study of eight fecal occult blood tests and HemoQuant in patients in whom colonoscopy is indicated. *Arch Fam Med*, 1994; 3 (12): 1043-1048
39. Graser, A., Stieber, P., Nagel, D., Schafer, C., Horst, D., Becker, C.R., Nikolaou, K., Lottes, A., Geisbusch, S., Kramer, H., Wagner, A.C., Diepolder, H., Schirra, J., Roth, H.J., Seidel, D., Goke, B., Reiser, M.F., Kolligs, F.T. Comparison of CT colonography, colonoscopy, sigmoidoscopy and faecal occult blood tests for the detection of advanced adenoma in an average risk population. *Gut*, 2009; 58 (2): 241-248
40. Guittet, L., Bouvier, V., Mariotte, N., Vallee, J.P., Arsene, D., Boutreux, S., Tichet, J., Launoy, G. Comparison of a guaiac based and an immunochemical faecal occult blood test in screening for colorectal cancer in a general average risk population. *Gut*, 2007; 56 (2): 210-214
41. Guittet, L., Bouvier, V., Mariotte, N., Vallee, J.P., Levillain, R., Tichet, J., Launoy, G. Comparison of a guaiac and an immunochemical faecal occult blood test for the detection of colonic lesions according to lesion type and location. *Br J Cancer*, 2009; 100 (8): 1230-1235
42. Guittet, L., Bouvier, V., Mariotte, N., Vallee, J.P., Levillain, R., Tichet, J., Launoy, G. Performance of immunochemical faecal occult blood test in colorectal cancer screening in average-risk population according to positivity threshold and number of samples. *Int J Cancer*, 2009; 125 (5): 1127-1133
43. Guittet, L., Guillaume, E., Bouvier, V., Launoy, G. Seasonal variations of immunochemical and guaiac faecal occult blood tests. *Gut*, 2011; 60 (3): 423-424
44. Gysi, B., Lang, C., Affolter, H. Occultes Blut im Stuhl - Verbessert ein hämoglobinspezifischer Test die Diagnostik relevanter Kolon-Neoplasien? *Schweiz Med Wochenschr*, 1991; 121 (26): 988-990
45. Hamilton, S.R., Aaltonen, L.A. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. 2000; World Health Organization Classification of Tumours; International Agency for Research on Cancer (IARC)
46. Hamza, S., Dancourt, V., Lejeune, C., Bidan, J.M., Lepage, C., Faivre, J. Diagnostic yield of a one sample immunochemical test at different cut-off values in an organised screening programme for colorectal cancer. *Eur J Cancer*, 2013; 49 (12): 2727-2733
47. Hardcastle, J.D., Armitage, N.C., Chamberlain, J., Amar, S.S., James, P.D., Balfour, T.W. Fecal occult blood screening for colorectal cancer in the general population. Results of a controlled trial. *Cancer*, 1986; 58 (2): 397-403
48. Haug, U., Hundt, S., Brenner, H. Quantitative immunochemical fecal occult blood testing for colorectal adenoma detection: evaluation in the target population of screening and comparison with qualitative tests. *Am J Gastroenterol*, 2010; 105: 682-690
49. Haug, U., Knudsen, A.B., Brenner, H., Kuntz, K.M. Is fecal occult blood testing more sensitive for left- versus right-sided colorectal neoplasia? A systematic literature review. *Expert Rev Mol Diagn*, 2011; 11 (6): 605-616
50. Haute Autorité de Santé. Place des tests immunologiques de recherche de sang occulte dans les selle (iFOBT) dans le programme de dépistage organisé du cancer colorectal en France. 2008; Version finale
51. Health Council of the Netherlands. A national colorectal cancer screening programme. 2009; No. 2008/13E
52. Herzog, J., Eickhoff, A., Riemann, J.F. Neue Testverfahren in der Präventionsstrategie des kolorektalen Karzinoms. *Dtsch Med Wochenschr*, 2012; 137 (37): 1814-1817
53. Herzog, P., König, U., Holtermüller, K.H. Ein neuer Latex-Agglutinationstest zum immunologischen Nachweis von okkultem Blut im Stuhl. *Klin Wochenschr*, 1989; 67 (5): 291-296
54. Hewitson, P., Glasziou, P., Irwig, L., Towler, B., Watson, E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007; (1): CD001216

55. Hoepffner, N., Shastri, Y.M., Hanisch, E., Rosch, W., Mossner, J., Caspary, W.F., Stein, J. Comparative evaluation of a new bedside faecal occult blood test in a prospective multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006; 23 (1): 145-154
56. Hoffman, R.M., Steel, S., Yee, E.F., Massie, L., Schrader, R.M., Murata, G.H. Colorectal cancer screening adherence is higher with fecal immunochemical tests than guaiac-based fecal occult blood tests: a randomized, controlled trial. *Prev Med*, 2010; 50 (5-6): 297-299
57. Hol, L., van Leerdam, M.E., van Ballegooijen, M., van Vuuren, A.J., van Dekken, H., Reijerink, J.C., van der Togt, A.C., Habbema, J.D., Kuipers, E.J. Screening for colorectal cancer: randomised trial comparing guaiac-based and immunochemical faecal occult blood testing and flexible sigmoidoscopy. *Gut*, 2010; 59 (1): 62-68
58. Hol, L., Wilschut, J.A., van, B.M., van Vuuren, A.J., van, d., V, Reijerink, J.C., van der Togt, A.C., Kuipers, E.J., Habbema, J.D., van Leerdam, M.E. Screening for colorectal cancer: random comparison of guaiac and immunochemical faecal occult blood testing at different cut-off levels. *Br J Cancer*, 2009; 100 (7): 1103-1110
59. Hughes, K., Leggett, B., Del, M.C., Croese, J., Fairley, S., Masson, J., Aitken, J., Clavarino, A., Janda, M., Stanton, W.R., Tong, S., Newman, B. Guaiac versus immunochemical tests: faecal occult blood test screening for colorectal cancer in a rural community. *Aust N Z J Public Health*, 2005; 29 (4): 358-364
60. Hundt, S., Haug, U., Brenner, H. Comparative evaluation of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal adenoma detection. *Ann Intern Med*, 2009; 150 (3): 162-169
61. Imperiale, T.F. Noninvasive screening tests for colorectal cancer. *Dig Dis*, 2012; 30 (Suppl 2): 16-26
62. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. Test immunochimique de recherche de sang occulte dans les selles.2012; ETMIS 8 (13)
63. Institute for Clinical Systems Improvement. Colorectal cancer screening.2012; Fourteenth Edition
64. Institute for Clinical Systems Improvement. Preventive services for adults. 2012; Eighteenth Edition
65. Jeanson, A., Jamart, J., Maisin, J.M., Vanheuverzwyn, R., Gohy, P., Debongnie, J.C., Rentier, B. Assessment of the new immunological test Hemoblot for detecting occult blood in faeces. *Eur J Cancer Prev*, 1994; 3 (5): 407-412
66. Jover, R., Carballo, F., Sala, T., Zapater, P., Torrella, E., Ponce, M., Perez-Riquelme, F., Cruzado, J., Salas, D. Fecal immunochemical test is more cost-effective than guaiac fecal occult blood test. Comparison between two colorectal cancer screening programs. *Gastroenterology*, 2009; 136 (5): a97
67. Kahi, C.J., Anderson, J.C., Rex, D.K. Screening and surveillance for colorectal cancer: state of the art. *Gastrointest Endosc*, 2013; 77 (3): 335-350
68. Kaiser Permanente Care Management Institute. Colorectal cancer screening clinical practice guideline.2010
69. Kapparis, A., Frommer, D. Immunological detection of occult blood in bowel cancer patients. *Br J Cancer*, 1985; 52 (6): 857-861
70. Kennell, M., Antle, S., Hammond, M., Stone, S., Mahar, D., Randell, E. Evaluation of the analytical and diagnostic performance of the iFOBT NS-Plus system for use in a province-wide colorectal cancer screening program. *Clin Biochem*, 2012; 45 (13-14): 1116
71. Kerr, J., Broadstock, M., Day, P., Hogan, S. Effectiveness and cost-effectiveness of population screening for colorectal cancer. A systematic review of the literature.2007; NZHTA Report 8 (1)
72. Kim, H.S., Suk, K.T., Kim, J.M., Choi, Y.J., Baik, S.K., Lee, D.K., Kwon, S.O. Sensitivity of combined two-time immunochemical faecal occult blood testing with examination of the distal colon for advanced colonic polyp. *Gastrointest Endosc*, 2003; 57 (5): AB226
73. Ko, C.W., Dominitz, J.A., Nguyen, T.D. Fecal occult blood testing in a general medical clinic: comparison between guaiac-based and immunochemical-based tests. *Am J Med*, 2003; 115 (2): 111-114
74. Köbberling, J., Richter, K., Trampisch, H.J., Windeler, J. Methodologie der medizinischen Diagnostik. Entwicklung, Beurteilung und Anwendung von Diagnoseverfahren in der Medizin. Köbberling, J. (Hrsg.), Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag. 1991

75. Köbberling, J., Trampisch, H.J., Windeler, J. Memorandum zur Evaluierung diagnostischer Maßnahmen. Heft 10. Köbberling, J., Trampisch, H.J., Windeler, J. (Hrsg.), Stuttgart, New York: F.K. Schattauer Verlag. 1989
76. Konrad, G. Dietary interventions for fecal occult blood test screening: systematic review of the literature. *Can Fam Physician*, 2010; 56 (3): 229-238
77. Konrad, G., Katz, A. Are medication restrictions before FOBT necessary?: practical advice based on a systematic review of the literature. *Can Fam Physician*, 2012; 58 (9): 939-948
78. Leddin, D.J., Enns, R., Hilsden, R., Plourde, V., Rabeneck, L., Sadowski, D.C., Signh, H. Canadian Association of Gastroenterology position statement on screening individuals at average risk for developing colorectal cancer: 2010. *Can J Gastroenterol*, 2010; 24 (12): 705-714
79. Leeb, G., Leodolter, A., Vutuc, C., Haidinger, G., Mach, K. Immunological FOBT (iFOBT): Doubling the number of detected colorectal polyps within a population-wide screening program in western Europe. *Gastroenterology*, 2008; 134 (Suppl 1): A-486
80. Levi, Z., Birkenfeld, S., Vilkin, A., Bar-Chana, M., Lifshitz, I., Chared, M., Maoz, E., Niv, Y. A higher detection rate for colorectal cancer and advanced adenomatous polyp for screening with immunochemical fecal occult blood test than guaiac fecal occult blood test, despite lower compliance rate. A prospective, controlled, feasibility study. *Int J Cancer*, 2011; 128 (10): 2415-2424
81. Levi, Z., Hazazi, R., Rozen, P., Vilkin, A., Waked, A., Niv, Y. A quantitative immunochemical faecal occult blood test is more efficient for detecting significant colorectal neoplasia than a sensitive guaiac test. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006; 23 (9): 1359-1364
82. Levi, Z., Niv, Y., Rozen, P., Vilkin, A., Birkenfeld, S. Immunochemical Fecal Occult Blood Teste (FIT) or Guaiac-based fecal occult blood tests (GFOBT): What is the preferred test? *Tumor Biol*, 2012; 33: s46
83. Levin, B., Lieberman, D.A., McFarland, B., Smith, R.A., Brooks, D., Andrews, K.S., Dash, C., Giardiello, F.M., Glick, S., Levin, T.R., Pickhardt, P., Rex, D.K., Thorson, A., Winawer, S.J. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Mult-Society Task Force on Colorectal Cancer, and ther American College of Radiology. *CA Cancer J Clin*, 2008; 58: 130-160
84. Li, R., Liu, J., Xue, H., Huang, G. Diagnostic value of fecal tumor M2-pyruvate kinase for CRC screening: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*, 2012; 131 (8): 1837-1845
85. Li, S., Nie, Z., Li, N., Li, J., Zhang, P., Yang, Z., Mu, S., Du, Y., Hu, J., Yuan, S., Qu, H., Zhang, T., Wang, S., Dong, E., Qi, D. Colorectal cancer screening for the natural population of Beijing with sequential fecal occult blood test: a multicenter study. *Chin Med J (Engl)*, 2003; 116 (2): 200-202
86. Li, S., Wang, H., Hu, J., Li, N., Liu, Y., Wu, Z., Zheng, Y., Wang, H., Wu, K., Ye, H., Rao, J. New immunochemical fecal occult blood test with two-consecutive stool sample testing is a cost-effective approach for colon cancer screening: results of a prospective multicenter study in Chinese patients. *Int J Cancer*, 2006; 118 (12): 3078-3083
87. Lord, S.J., Irwig, L., Simes, R.J. When is measuring sensitivity and specificity sufficient to evaluate a diagnostic test, and when do we need randomized trials? *Ann Intern Med*, 2006; 144 (11): 850-855
88. Marshall, D.A., Johnson, F.R., Phillips, K.A., Marshall, J.K., Thabane, L., Kulin, N.A. Measuring patient preferences for colorectal cancer screening using a choice-format survey. *Value Health*, 2007; 10 (5): 415-430
89. Medical Advisory Secretariat. Fecal occult blood test for colorectal cancer screening: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*, 2009; 9 (10)
90. Ministry of Health. Evaluation of the bowel screening pilot eligible population perspectives. 2013
91. Miyoshi, H., Ohshiba, S., Asada, S., Hirata, I., Uchida, K. Immunological determination of fecal hemoglobin and transferrin levels: a comparison with other fecal occult blood tests. *Am J Gastroenterol*, 1992; 87 (1): 67-73
92. Mösllein, G., Schneider, C., Theilmeier, A., Erckenbrecht, H., Normann, S., Hoffmann, B., Tilmann-Schmidt, D., Horstmann, O., Graeven, U., Poremba, C. Evaluierung der statistischen Kennwerte verschiedener kommerziell erhältlicher Stuhltests. *Dtsch Med Wochenschr*, 2010; 135 (12): 557-562

93. Mujoomdar, M., Cimon, K., Spry, C. Fecal immunochemical tests for colorectal cancer screening: a systematic review of accuracy and compliance. 2009
94. Naito, Y. 4th International Gastrointestinal Consensus Symposium, IGICS: Gastrointestinal Cancers; Biomarkers, Screening, and Prevention. *Digestion*, 2011; 83 (3): 217-238
95. Nakajima, M., Saito, H., Soma, Y., Sobue, T., Tanaka, M., Munakata, A. Prevention of advanced colorectal cancer by screening using the immunochemical faecal occult blood test: a case-control study. *Br J Cancer*, 2003; 89 (1): 23-28
96. Nakama, H., Kamijo, N. Accuracy of immunological fecal occult blood testing for colorectal cancer screening. *Prev Med*, 1994; 23 (3): 309-313
97. Nguyen, D., Tuck, M., Sen, A., Ruffin, M.T., Baron, J.A., Bresalier, R.S., Marcon, N.E., McConnell, D., Stoffel, E.M., Syngal, S., Brenner, D.E., Turgeon, D.K. Sensitivity and specificity of fecal immunochemical and guaiac testing for occult blood in archived frozen stool samples. *Gastroenterology*, 2012; 142 (5): s155
98. Oort, F.A., Terhaar Sive Droste, J.S., Van Der Hulst, R.W., Van Heukelem, H.A., Loffeld, R.J., Wesdorp, I.C., Van Wanrooij, R.L., De, B.L., Mutsaers, E.R., van der Reijt, S., Coupe, V.M., Berkhof, J., Bouman, A.A., Meijer, G.A., Mulder, C.J. Colonoscopy-controlled intra-individual comparisons to screen relevant neoplasia: faecal immunochemical test vs. guaiac-based faecal occult blood test. *Aliment Pharmacol Ther*, 2010; 31 (3): 432-439
99. Ou, C.H., Kuo, F.C., Hsu, W.H., Lu, C.Y., Yu, F.J., Kuo, C.H., Wang, J.Y., Wu, M.T., Shiea, J., Wu, D.C., Hu, H.M. Comparison of the performance of guaiac-based and two immunochemical fecal occult blood tests for identifying advanced colorectal neoplasia in Taiwan. *J Dig Dis*, 2013; 14 (9): 474-483
100. Parente, F.R., Marino, B., Armellino, A., Redaelli, L., Invernizzi, E., Moretti, R., Rossi, G. Mass screening of colorectal cancer with an immunochemical faecal occult blood test in Italy. Preliminary results in a pilot province. *Gut*, 2007; 56 (Suppl 2): A25
101. Park, D., Ryu, S., Kim, Y.H., Lee, C.K., Eun, C.S., Han, D.S., Lee, S.H. Comparison of a Guaiac-based and a quantitative immunochemical fecal occult blood testing in average-risk population for colorectal cancer screening. *Gastrointest Endosc*, 2009; 69 (5): ab278-ab279
102. Park, D.I., Ryu, S., Kim, Y.H., Lee, S.H., Lee, C.K., Eun, C.S., Han, D.S. Comparison of guaiac-based and quantitative immunochemical fecal occult blood testing in a population at average risk undergoing colorectal cancer screening. *Am J Gastroenterol*, 2010; 105 (9): 2017-2025
103. Park, M.J., Choi, K.S., Lee, Y.K., Jun, J.K., Lee, H.Y. A comparison of qualitative and quantitative fecal immunochemical tests in the Korean national colorectal cancer screening program. *Scand J Gastroenterol*, 2012; 47 (4): 461-466
104. Parra-Blanco, A., Gimeno-Garcia, A.Z., Quintero, E., Nicolas, D., Moreno, S.G., Jimenez, A., Hernandez-Guerra, M., Carrillo-Palau, M., Eishi, Y., Lopez-Bastida, J. Diagnostic accuracy of immunochemical versus guaiac faecal occult blood tests for colorectal cancer screening. *J Gastroenterol*, 2010; 45 (7): 703-712
105. Parry, S., Richardson, A., Green, T., Marshall, B., Bissett, I., Bloomfield, A., Chadwick, V., Cunningham, C., Findlay, M., Greer, B., McMennamin, J., Strid, J., Robertson, G., Teague, C. Prospects for population colorectal cancer screening in New Zealand. *N Z Med J*, 2007; 120 (1258): U2633
106. Patera, N., Schumacher, I. Screening for colorectal cancer. Part 1: Screening-Tests and Program Design. 2012; HTA project report No.: 41
107. Petrelli, N., Michalek, A.M., Freedman, A., Baroni, M., Mink, I., Rodriguez-Bigas, M. Immunochemical versus guaiac occult blood stool tests: results of a community-based screening program. *Surg Oncol*, 1994; 3 (1): 27-36
108. Pox, C.P., Altenhofen, L., Brenner, H., Theilmeier, A., Von, S.D., Schmiegel, W. Efficacy of a nationwide screening colonoscopy program for colorectal cancer. *Gastroenterology*, 2012; 142 (7): 1460-1467
109. Qaseem, A., Denberg, T.D., Hopkins, R.H.j., Humphrey, L.L., Levine, J., Sweet, D.E., Shekelle, P. Screening for colorectal cancer: a guidance statement from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*, 2012; 156: 376-386
110. Rabeneck, L., Rumble, R.B., Thompson, F., Mills, M., Oleschuk, C., Whibley, A., Messersmith, H., Lewis, N. Fecal immunochemical tests compared with guaiac fecal occult blood tests for population-based colorectal cancer screening. *Can J Gastroenterol*, 2012; 26 (3): 131-147

111. Raginel, T., Puvinel, J., Ferrand, O., Bouvier, V., Levillain, R., Ruiz, A., Lantieri, O., Launoy, G., Guittet, L. A population-based comparison of immunochemical fecal occult blood tests for colorectal cancer screening. *Gastroenterology*, 2013; 144 (5): 918-925
112. Randell, E., Kennell, M., Taher, A., Antle, S., Bursey, F., Tavenor, T., Hammond, M., Stone, S., Mahar, D., Smith, S., McCrate, F., McGrath, J. Evaluation of Hemo Techt NS-Plus system for use in a province-wide colorectal cancer screening program. *Clin Biochem*, 2013; 46 (4-5): 365-368
113. Rex, D.K., Johnson, D.A., Anderson, J.C., Schoenfeld, P.S., Burke, C.A., Inadomi, J.M. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009 [corrected]. *Am J Gastroenterol*, 2009; 104 (3): 739-750
114. Robinson, M.H.E., Marks, C.G., Farrands, P.A., Bostock, K., Hardcastle, J.D. Screening for colorectal cancer with an immunological faecal occult blood test: 2-year follow-up. *Br J Surg*, 1996; 83 (4): 500-501
115. Robinson, M.H.E., Marks, C.G., Farrands, P.A., Thomas, W.M., Hardcastle, J.D. Population screening for colorectal cancer: comparison between guaiac and immunological faecal occult blood tests. *Br J Surg*, 1994; 81 (3): 448-451
116. Rodriguez-Moranta, F., Ariza, X., Berrozpe, A., Vazquez, X., Binefa, G., Navarro, M., Soriano-Izquierdo, A., Guardiola, J. Comparative study of guaiac and quantitative immunochemical fecal occult blood test for colorectal neoplasia. Preliminary results. *Gastroenterology*, 2009; 136 (5): a623
117. Roslani, A.C., Abdullah, T., Arumugam, K. Screening for colorectal neoplasias with fecal occult blood tests: false-positive impact of non-dietary restriction. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012; 13 (1): 237-241
118. Rozen, P. Screening for colorectal neoplasia in the Tel Aviv area: cumulative data 1979-89 and initial conclusions. *Isr J Med Sci*, 1992; 28 (1 Suppl): 8-20
119. Rozen, P., Knaani, J., Papo, N. Evaluation and comparison of an immunochemical and a guaiac faecal occult blood screening test for colorectal neoplasia. *Eur J Cancer Prev*, 1995; 4 (6): 475-481
120. Rozen, P., Knaani, J., Samuel, Z. Performance characteristics and comparison of two immunochemical and two guaiac fecal occult blood screening tests for colorectal neoplasia. *Dig Dis Sci*, 1997; 42 (10): 2064-2071
121. Rozen, P., Knaani, J., Samuel, Z. Comparative screening with a sensitive guaiac and specific immunochemical occult blood test in an endoscopic study. *Cancer*, 2000; 89 (1): 46-52
122. Rozen, P., Levi, Z., Hazazi, R., Waked, A., Vilkin, A., Maoz, E., Birkenfeld, S., Niv, Y. Quantitative colonoscopic evaluation of relative efficiencies of an immunochemical faecal occult blood test and a sensitive guaiac test for detecting significant colorectal neoplasms. *Aliment Pharmacol Ther*, 2009; 29 (4): 450-457
123. Saito, H. Screening for colorectal cancer: current status in Japan. *Dis Colon Rectum*, 2000; 43 (10 Suppl): s78-s84
124. Saito, H., Soma, Y., Koeda, J., Wada, T., Kawaguchi, H., Sobue, T., Aisawa, T., Yoshida, Y. Reduction in risk of mortality from colorectal cancer by fecal occult blood screening with immunochemical hemagglutination test. A case-control study. *Int J Cancer*, 1995; 61 (4): 465-469
125. Saito, H., Soma, Y., Nakajima, M., Koeda, J., Kawaguchi, H., Kakizaki, R., Chiba, R., Aisawa, T., Munakata, A. A case-control study evaluating occult blood screening for colorectal cancer with hemoccult test and an immunochemical hemagglutination test. *Oncol Rep*, 2000; 7 (4): 815-819
126. Saito, H., Tsuchida, S., Nakaji, S., Kakizaki, R., Aisawa, T., Munakata, A., Yoshida, Y. An immunologic test for fecal occult blood by counter immunoelectrophoresis. Higher sensitivity and higher positive reactions in colorectal cancer than single radial immunodiffusion and hemoccult test. *Cancer*, 1985; 56 (7): 1549-1552
127. Schünemann, H.J., Oxman, A.D., Brozek, J., Glasziou, P., Jaeschke, R., Vist, G.E., Williams, J.W., Jr., Kunz, R., Craig, J., Montori, V.M., Bossuyt, P., Guyatt, G.H. GRADE: grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *Br Med J*, 2008; 336 (7653): 1106-1110
128. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and management of colorectal cancer. 2011; SIGN 126

129. Segnan, N., Patrick, J., von Karsa, L. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis.2010; European Commission Version 1
130. Segnan, N., Senore, C., Andreoni, B., Azzoni, A., Bisanti, L., Cardelli, A., Castiglione, G., Crosta, C., Ederle, A., Fantin, A., Ferrari, A., Fracchia, M., Ferrero, F., Gasperoni, S., Recchia, S., Risio, M., Rubeca, T., Saracco, G., Zappa, M. Comparing attendance and detection rate of colonoscopy with sigmoidoscopy and FIT for colorectal cancer screening. *Gastroenterology*, 2007; 132 (7): 2304-2312
131. Shastri, Y.M., Loitsch, S., Hoepffner, N., Povse, N., Hanisch, E., Rosch, W., Mossner, J., Stein, J.M. Comparison of an established simple office-based immunological FOBT with fecal tumor pyruvate kinase type M2 (M2-PK) for colorectal cancer screening: prospective multicenter study. *Am J Gastroenterol*, 2008; 103 (6): 1496-1504
132. Shastri, Y.M., Loitsch, S., Nowak, R., Povse, N., Stein, J. Prospective comparative evaluation of an office-based rapid immunological test with a Guaiac-based fecal occult blood test for colorectal cancer screening in general population with average-risk. *Clin Lab*, 2008; 54 (9-10): 385-387
133. Shuhaibar, M., Walsh, C., Lindsay, F., Lee, N., Walsh, P., O'Gorman, P., Boran, G., McLoughlin, R., Qasim, A., Breslin, N., Ryan, B., O'Connor, H., O'Morain, C. A comparative study of faecal occult blood kits in a colorectal cancer screening program in a cohort of healthy construction workers. *Ir J Med Sci*, 2011; 180 (1): 103-108
134. Sieg, A., Friedrich, K. Perspectives of colorectal cancer screening in Germany 2009. *World J Gastrointest Endosc*, 2009; 1 (1): 12-16
135. Sieg, A., Hachmoeller-Eisenbach, U., Eisenbach, T. Prospective evaluation of complications in outpatient GI endoscopy: a survey among German gastroenterologists. *Gastrointest Endosc*, 2001; 53 (6): 620-627
136. Smith, A., Young, G.P., Cole, S., Morcom, J., Chandler, H., La Pointe, L. A quantifiable fecal immunochemical test (FIT) for hemoglobin facilitates balancing sensitivity with specificity when screening for colorectal cancer. *Gastroenterology*, 2004; 126 (Suppl 2): A199
137. Smith, A., Young, G.P., Cole, S.R., Bampton, P. Comparison of a brush-sampling fecal immunochemical test for hemoglobin with a sensitive guaiac-based fecal occult blood test in detection of colorectal neoplasia. *Cancer*, 2006; 107 (9): 2152-2159
138. South Dakota Council on Colorectal Cancer. Fecal immunochemical testing (FIT) demonstrates success in colorectal cancer prevention. *S D Med*, 2012; 65 (3): 115
139. Stelling, H.P., Maimon, H.N., Smith, R.A., Haddy, R.I., Markert, R.J. A comparative study of fecal occult blood tests for early detection of gastrointestinal pathology. *Arch Intern Med*, 1990; 150 (5): 1001-1005
140. Sung, J.J., Lau, J.Y., Young, G.P., Sano, Y., Chiu, H.M., Byeon, J.S., Yeoh, K.G., Goh, K.L., Sollano, J., Rerknimitr, R., Matsuda, T., Wu, K.C., Ng, S., Leung, S.Y., Makharia, G., Chong, V.H., Ho, K.Y., Brooks, D., Lieberman, D.A., Chan, F.K. Asia Pacific consensus recommendations for colorectal cancer screening. *Gut*, 2008; 57 (8): 1166-1176
141. Tannapfel, A., Neid, M., Aust, D., Baretton, G. The origins of colorectal carcinoma: specific nomenclature for different pathways and precursor lesions. *Dtsch Arztebl Int*, 2010; 107 (43): 760-766
142. Tannous, B., Lee-Lewandrowski, E., Sharples, C., Brugge, W., Bigatello, L., Thompson, T., Benzer, T., Lewandrowski, K. Comparison of conventional guaiac to four immunochemical methods for fecal occult blood testing: implications for clinical practice in hospital and outpatient settings. *Clin Chim Acta*, 2009; 400 (1-2): 120-122
143. Trojan, J., Povse, N., Schroder, O., Stein, J. A new immunological test strip device for the rapid, qualitative detection of faecal occult blood. *Z Gastroenterol*, 2002; 40 (11): 921-924
144. Tsoi, K.K., Wong, M.C., Hirai, H.W., Luk, A.K., Ching, J., Chan, F.K., Sung, J.J. Comparison of asia-pacific colorectal screening (APCS) score and faecal occult blood tests for the detection of advanced colonic neoplasm in an asymptomatic Kong Kong population. *Gastroenterology*, 2010; 138 (5): s189
145. Tsoi, K.K.F., Wong, M.C.S., Ling, K.W.K., Luo, D.J.Y., Ysung, J.J. Comparison of guaiac-based and immunochemical faecal occult blood tests for the detection of advanced colonic neoplasm in an asymptomatic population in Hong Kong. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009; 24 a52

146. Turunen, M.J., Liewendahl, K., Partanen, P., Adlercreutz, H. Immunological detection of faecal occult blood in colorectal cancer. *Br J Cancer*, 1984; 49 (2): 141-148
147. U.S.Preventive Services Task Force. Screening for colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*, 2008; 149 (9): 627-637
148. van Roon, A.H., Wilschut, J., van Leerdam, M.E., van Ballegoijen, M., van Vuuren, A.J., Francke, J., Rijerink, J.C., Habbema, J.D., Kuipers, E.J. Costs of guaiac versus immunochemical faecal occult blood testing within a randomized population-based colorectal cancer screening trial. *Gastroenterology*, 2010; 138 (5): s189-s190
149. van Rossum, L., van Rijn, A.F., Laheij, R., Verbeek, A.L., van Oijen, M.G., Fockens, P., Jansen, J.B., Dekker, E. Randomized study comparing test performance of a guaiac-based faecal occult blood test with an immunochemical faecal occult blood test for colorectal cancer screening in a screening population. *Gastroenterology*, 2008; 134 (Suppl 1): A87
150. van Rossum, L.G., van Rijn, A.F., Adang, E.M., van Oijen, M.G., Laheij, R.J., Fockens, P., Jansen, J.B., Dekker, E. Immunochemical faecal occult blood testing is more cost-effective than guaiac faecal occult blood testing and no screening in colorectal cancer screening when implementing randomised controlled data according to intention to screen. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2009; 21 (3): A78-A79
151. van Rossum, L.G., van Rijn, A.F., Laheij, R.J., van Oijen, M.G., Fockens, P., van Krieken, H.H., Verbeek, A.L., Jansen, J.B., Dekker, E. Random comparison of guaiac and immunochemical faecal occult blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology*, 2008; 135 (1): 82-90
152. van Rossum, L.G.M., van Rijn, A.F., Verbeek, A.L., van Oijen, M.G., Laheij, R.J., Fockens, P., Jansen, J.B., Adang, E.M., Dekker, E. Colorectal cancer screening comparing no screening, immunochemical and guaiac faecal occult blood tests: a cost-effectiveness analysis. *Int J Cancer*, 2011; 128 (8): 1908-1917
153. Vart, G., Banzi, R., Minozzi, S. Comparing participation rates between immunochemical and guaiac faecal occult blood tests: a systematic review and meta-analysis. *Prev Med*, 2012; 55 (2): 87-92
154. Vogel, T., Driemel, C., Hauser, A., Hansmann, A., Lange, S., Jonas, M., Moslein, G. Vergleich verschiedener Stuhltests zur Detektion von Neoplasien des Kolon. *Dtsch Med Wochenschr*, 2005; 130 (14): 872-877
155. Whiting, P.F., Rutjes, A.W., Westwood, M.E., Mallett, S., Deeks, J.J., Reitsma, J.B., Leeflang, M.M., Sterne, J.A., Bossuyt, P.M. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*, 2011; 155 (8): 529-536
156. Whitlock, E.P., Lin, J., Liles, E., Beil, T., Fu, R., O'Connor, E., Thompson, R.N., Cardenas, T. Screening for colorectal cancer: an updated systematic review. online September 2013: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK35179/>, 2008
157. Whitlock, E.P., Lin, J.S., Liles, E., Beil, T.L., Fu, R. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 2008; 149 (9): 638-658
158. Williams, J.A., Hunter, R., Coles, M.E., Thomas, D.W., Huber, T.W. An assessment of an immunochemical test for human haemoglobin in the detection of colonic polyps. *Aust N Z J Surg*, 1985; 55 (5): 485-488
159. Williams, J.A., Hunter, R., Smith, M., Coles, M.E., Hubert, T.W., Thomas, D.W. Evaluation of an immunological test for occult bleeding from colorectal neoplasia. *Aust N Z J Surg*, 1982; 52 (6): 617-621
160. Wong, B.C.Y., Wong, W.M., Cheung, K.L., Tong, T.S., Rozen, P., Young, G.P., Chu, K.W., Ho, J., Law, W.L., Tung, H.M., Lai, K.C., Hu, W.H., Chan, C.K., Lam, S.K. A sensitive guaiac faecal occult blood test is less useful than an immunochemical test for colorectal cancer screening in a Chinese population. *Aliment Pharmacol Ther*, 2003; 18 (9): 941-946
161. Wong, C.K., Fedorak, R.N., Prosser, C.I., van Zanten, S.V., Sadowski, D.C. Enhanced detection of screening relevant colorectal neoplasias with fecal immunochemical testing (FIT): Diagnostic performance relative to guaiac based tests and colonoscopy. *Gastroenterology*, 2011; 140 (5)
162. Wong, C.K.W., Fedorak, R.N., Prosser, C.I., Stewart, M.E., van Zanten, S.V., Sadowski, D.C. The sensitivity and specificity of guaiac and immunochemical faecal occult blood tests for the

- detection of advanced colonic adenomas and cancer. *Int J Colorectal Dis*, 2012; 27 (12): 1657-1664
163. Yee, J., Rosen, M.P., Blake, M.A., Baker, M.E., Cash, B.D., Fidler, J.L., Grant, T.H., Greene, F.L., Jones, B., Katz, D.S., Lalani, T., Miller, F.H., Small, W.C., Sudakoff, G.S., Warshauer, D.M. ACR Appropriateness Criteria® on colorectal cancer screening. *J Am Coll Radiol*, 2010; 7: 670-678
164. Young, G.P., St John, D.J., Winawer, S.J., Rozen, P. Choice of fecal occult blood tests for colorectal cancer screening: recommendations based on performance characteristics in population studies: a WHO (World Health Organization) and OMED (World Organization for Digestive Endoscopy) report. *Am J Gastroenterol*, 2002; 97 (10): 2499-2507
165. Zappa, M., Castiglione, G., Paci, E., Grazzini, G., Rubeca, T., Turco, P., Crocetti, E., Ciatto, S. Measuring interval cancers in population-based screening using different assays of fecal occult blood testing: the District of Florence experience. *Int J Cancer*, 2001; 92 (1): 151-154
166. Zauber, A.G., Lansdorp-Vogelaar, I., Knudsen, A.B., Wilschut, J., van, B.M., Kuntz, K.M. Evaluating test strategies for colorectal cancer screening: a decision analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 2008; 149 (9): 659-669
167. Zauber, A.G., Lansdorp-Vogelaar, I., Knudsen, A.B., Wilschut, J., van, B.M., Kuntz, K.M. Evaluating Test Strategies for Colorectal Cancer Screening—Age to Begin, Age to Stop, and Timing of Screening Intervals: A Decision Analysis of Colorectal Cancer Screening for the U.S. Preventive Services Task Force from the Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET). 2009; online September 2013: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK34013/>
168. Zhu, M.M., Xu, X.T., Nie, F., Tong, J.L., Xiao, S.D., Ran, Z.H. Comparison of immunochemical and guaiac-based fecal occult blood test in screening and surveillance for advanced colorectal neoplasms: a meta-analysis. *J Dig Dis*, 2010; 11 (3): 148-160
169. Zhu, W.X., Lin, J.J. Reverse passive hemagglutination for detection of fecal occult blood. A comparison with Japanese Immudia-Hem SP Kit. *Chin Med J (Engl)*, 1988; 101 (7): 519-522